

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
**Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale  
3 octobre 2002 (03.10.2002)**

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/076975 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**

**C07D 401/14**, 401/12, 453/02, A61K 31/53 // (C07D 401/14, 251:00, 215:00, 215:00) (C07D 401/14, 251:00, 215:00, 215:00, 215:00) (C07D 401/12, 251:00, 215:00)

(74) **Mandataire :** LE PENNEC, Magali; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR02/01005

(81) **États désignés (national)** : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 22 mars 2002 (22.03.2002)

(84) **États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**

01/03916	23 mars 2001 (23.03.2001)	FRA
01/10370	2 août 2001 (02.08.2001)	FRA

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

WO 02/076975 A1

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT  
ANTITELOMERASE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou de l'acide ribonucléique (ARN). Ces nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes aminoaromatiques. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines). L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement senescente. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que

ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition 5 de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la 10 présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été 15 l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non nucléotidiques qui ont été utilisées dans l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les 20 diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés perylenes et des 25 carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux heterocycles.

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé 30 c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN et notamment la structure G-quadruplex des télomères et par ce fait présentent une activité

inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR<sub>3</sub> - répartiteur - NR'<sub>3</sub> - cycle aromatique

5 dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

15 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

20 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

25 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

30 ◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine ou

◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;

◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

• R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

• le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus éventuellement substitué ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyte ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical benzoimidazolyte ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle, étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

5

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S, ce radical étant éventuellement substitué,

10

- un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels,

15

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention a pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

20

cycle aromatique azoté - NR<sub>3</sub> - répartiteur - NR'<sub>3</sub> - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

25

◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou .

30

◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◊ une benzamidine ou
- ◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente
  - ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
    - ◊ une benzamidine ou
    - ◊ une pyridine ou
    - ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;
    - ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- le répartiteur représente :

5 - un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1.

15                  avec R1 et R2 identiques ou différents  
sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;  
un radical alkyle en C1-C8 éventuellement  
substitué par un ou plusieurs radicaux  
identiques ou différents ; un cycle  
aromatique tel que défini ci-dessus ; un  
radical quinuclidine ; un radical  
pyrrolidinyle lui-même éventuellement  
substitué par un radical alkyle ou  
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un  
radical pipérazinyle lui-même éventuel-  
lement substitué par un radical alkyle,  
cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical  
morpholinyle ; un radical pyridyle ou un  
radical pipéridyle éventuellement  
substitués par un ou plusieurs radicaux  
alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ;  
un radical indazolyle ; un radical  
naphhtyle ; un radical benzotriazole ; un  
radical pyrimidinyle éventuellement

substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

5

étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

10

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

15

- un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

20

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

Parmi les composés de la présente invention, on peut citer les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi les radicaux suivants : le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, alkylphénylalkyle,

phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, 5 salifié, estérifié ou amidifié ; imidazolyde ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle 10 lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention, on peut 15 citer les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxyalkylamino, dialcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylamino+, 30 naphtylamino, phénylamino, acylamino,

(alkyl) (phénylalkyl) amino,  
(phényl) (alkyl) amino,  
(alkylphényl) (alkyl) amino, hydroxy, alcoxy  
en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4,  
5 trifluorométhyle, acyle, carboxy libre,  
salifié, estérifiée ou amidifiée,  
imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement  
substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle,  
10 pipérazinyle et homopipérazinyle éventuel-  
lement substitué(s) par alkyle ou  
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4,  
morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou  
phényle éventuellement substitué(s) par un  
ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
15 radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino,  
alkylamino et dialkylamino ; un cycle  
aromatique tel que défini ci-dessus ; un  
radical quinuclidine ; un radical  
pyrrolidinyle lui-même éventuellement  
20 substitué par un radical alkyle ou  
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un  
radical pipérazinyle lui-même éventuel-  
lement substitué par un radical alkyle,  
cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical  
morpholinyle ; un radical pyridyle ou un  
radical pipéridyle éventuellement  
25 substitués par un ou plusieurs radicaux  
alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ;  
un radical indazolyle ; un radical  
naphtyle, un radical benzotriazole ; un  
radical pyrimidinyle éventuellement  
30 substitué par un ou plusieurs alkyle avec  
alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,  
étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente  
35 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne

représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

5

10

15

20

25

30

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle et 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridinyle ou pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolyl-alkyle, pipéridinyle, pipéridinyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,  
- ou un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

Parmi les composés de la présente invention, on peut citer les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente l'atome 5 d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> éventuellement substitué par amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle, et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi les valeurs définies pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> à l'une quelconque des revendications 1 à 5 soit R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec 10 l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux suivants :un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, 15 phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, imidazolylaminoalkyle, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, 20 pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, 25 pipéridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou 30 tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, 35 pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ;

un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thiomorpholinyle ; un radical imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

5 Parmi les composés définis ci-dessus, on peut citer les composés caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi  
10 le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical  
15 trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyl avec  
20 alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

25 Parmi les composés définis ci-dessus, on peut notamment citer les composés caractérisés en ce que le répartiteur représente :

30 - un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former

OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,  
avec R1 et R2 identiques ou différents  
sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;  
5 alkyle C1-C8 éventuellement substitué par  
un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
radicaux amino, alkylamino, dialkylamino,  
dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino,  
alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino,  
10 hydroxycarboxyalkylamino, trialkylamino,  
naphtylamino, phénylamino, acylamino,  
(alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)  
amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy,  
alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4,  
15 trifluorométhyle, carboxy libre, salifié,  
estérifiée ou amidifiée, pyrrolidinyle  
éventuellement substitué par alkyle en C1-  
C4, pipéridyle, pipérazinyle éventuel-  
lement substitué par alkyle ou  
20 phénylalkyle avec alkyle en C1-C4,  
morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou  
phényle éventuellement substitué par un ou  
plusieurs radicaux choisis parmi les  
radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino,  
25 alkylamino et dialkylamino ; un cycle  
aromatique tel que défini ci-dessus ; un  
radical quinuclidine ; un radical  
pyrrolidinyle lui-même éventuellement  
substitué par un radical alkyle ou  
phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un  
radical pipérazinyle lui-même éventuel-  
lement substitué par un radical alkyle,  
cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical  
morpholinyle ; un radical pyridyle ou un  
radical  
30 pipéridyle éventuellement  
35

substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphhtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,  
5 étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué  
10 ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroiso-  
15 quinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,  
20 - ou un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine  
25  
30

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

Parmi les composés définis ci-dessus, on peut citer les 5 composés caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényl et l'autre de R1 et R2 10 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, 15 aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcooxy-alkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle, quinolyle ; 20 pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué 25 par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

La présente invention a pour objet les composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce 30 qu'ils répondent à la formule générale telle que définie ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi des composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR<sub>3</sub> - répartiteur - NR'<sub>3</sub> - cycle aromatique

5 dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10 ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou

15 ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

20 ◊ une quinoléine éventuellement substituée par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 ou

25 ◊ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine ou

30 ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement

5 substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4,

10 ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

15 • R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

20 • le répartiteur représente :

25 - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

30 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-

C<sub>4</sub>, thioalcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> étant entendu que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un

atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

Le cycle aromatique représente notamment un radical quinaldine, quinoleine, benzamidine, pyridine et phényle 5 tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus.

Comme cycle en C3-C8 que peuvent former les parties alkyles des radicaux dialkylamino définis ci-dessus, on peut citer par exemple les cycles aziriridine, azétidine, 10 pyrrolidine, oxazolidine, thiazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiomorpholine ou encore azépine.

Dans les produits ci-dessus et ci-après, les radicaux chimiques ont leurs sens usuels que l'on trouve dans les documents de travail de l'homme du métier et 15 notamment répondent aux définitions suivantes:

- le terme radical alkyle désigne des radicaux linéaires ou ramifiés notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, 20 isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical alcoxy désigne des radicaux linéaires ou ramifiés notamment les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, fluor, brome ou d'iode, et notamment de chlore et 30 de fluor

le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclohexyle, cyclopropyle, cyclobutyle et également les radicaux cycloheptyle et cyclooctyle

-le terme alkylphényle désigne un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tels que définis ci-dessus linéaires ou ramifiés de préférence renfermant au plus 4 atomes de carbone

5 les termes NH(alk) et N(alk)(alk) désignent un radical amino substitué respectivement par un ou deux radicaux alkyle, de tels radicaux alkyle étant linéaires ou ramifiés et renfermant de préférence au plus 4 atomes de carbone

10 le terme acylamino désigne les radicaux -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alk) et -C(O)-N(alk)(alk) dans lesquels les radicaux NH(alk) et N(alk)(alk) ont la signification indiquée ci-dessus

15 -le terme acyle désigne un radical R-C(O)- dans lequel R représente un radical choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 8 atomes de carbone ou un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé ou pas, choisi par exemple parmi les cycles définis ci-dessus aromatiques ou  
20 non aromatiques : le terme acyle désigne ainsi par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, benzoyle, pyrrolidinyl-carbonyle, pyrazinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, furylcarbonyle ou furfurylcarbonyle.

25 Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

30 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la

N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la  
5 N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux  
10 alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyl-  
15 oxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, béta-éthane-disulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que  
25 l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoni-  
30ques.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des produits de formule (I) sont en particulier des sels utilisables, non toxiques : de tels sels des produits de

formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent être obtenus par les méthodes ordinaires connues de l'homme du métier, par exemple en combinant un composé de formule (I) avec un acide organique ou inorganique ou une base dans un solvant ou un dispersant ou à partir d'un autre sel par échange de cation ou d'anion.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant les mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un radical  $XR_1(R_2)$  dans lequel X représente un atome d'azote N pour former  $NR_1R_2$ , un atome d'oxygène O pour former  $OR_1$  ou un atome de soufre S pour former  $SR_1$ ,  
avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino,

5 dialkylamino, (phényl) (alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl) amino, alcoxy en C1-C4, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4 étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

10 15 ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

20 - un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine ou un de ses sels,

25 ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

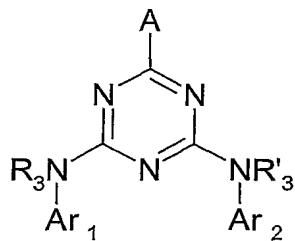
La présente invention a particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines ou des quinazolines.

30 La présente invention a plus particulièrement pour objet les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et

l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyde, pipéridyle ou morpholino.

5 La présente invention concerne particulièrement des composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :

10



dans laquelle :

15

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

20

. NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyde lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou homopipérazinyl lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical

25

30

5 morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical benzimidazolyle ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

10 étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

15 20 25 ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

30 • un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> tels que définis ci-dessus
- R<sub>3</sub> et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
  - \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
    - un motif quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou
    - une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
    - une benzimididine ou
    - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
  - \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
    - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
    - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

5

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylène-amino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

10

- \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

15

20

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

On peut citer parmi les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, les composés caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente(nt) un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ;

les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée ; imidazolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; 5 pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou 10 le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

On peut citer notamment parmi les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, les composés caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit 15 l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies ci-dessus pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, 20 pipéridyle, pyridinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolinyle, diazépine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ou 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus.

25 On peut citer notamment parmi les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, les composés caractérisés en ce que A représente un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle 30 linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement

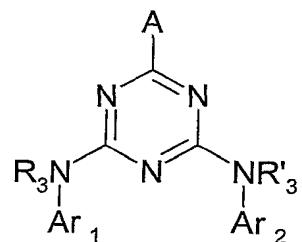
substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, alkyl) (phénylalkyl) amino, (phényl) (alkyl) amino, alkylphényl) (alkyl) amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée, imidazolyle, 5 pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux 10 choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; 15 un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène, 20 étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué 25 30

ou bien lorsque X représente N ou alkyle,  
R1 et R2 forment ensemble avec X auquel  
ils sont liés un radical choisi parmi les  
radicaux suivants : pipérazinyle ou  
5 homopipérazinyle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs radicaux identiques ou  
différents ; pyrrolidinyle éventuellement  
substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4,  
hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl,  
10 pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-  
tétrahydroquinolinéinyle et 1,2,3,4-  
tétrahydroisoquinolinéinyle ; diazépine  
éventuellement substitué par alkyle ou  
pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridinyle ou  
15 pipéridinyle éventuellement substitué par  
un ou plusieurs radicaux choisis parmi  
alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle,  
pyrrolylalkyle, pipéridinyle, pipéridyle,  
hydroxy et cycloalkyl-alkyle ;  
20 morpholinyle ; thiomorpholinyle ;  
imidazolinyle éventuellement substitué par  
alkyle

On peut citer particulièrement parmi les composés de  
formule (I) telle que définie ci-dessus, les composés  
25 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X  
représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement  
substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino  
ou phényle et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les  
30 valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des  
revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec  
l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical  
pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle,  
35 aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle,

phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxy-alkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy en C1-C6, imidazolyl-aminoalkyle, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolyl-hydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, 5 pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinyl-alkyle, imidazolyl-alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-10 C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un 15 radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydro-isoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les 20 radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thiomorpholinyle ; un radical imidazolinyle éventuellement 25 substitué par alkyle.

La présente invention concerne particulièrement des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule suivante:



dans laquelle :

A représente un radical XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pour former l'un des radicaux suivants :

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical indazolyde ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un

hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

\* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra) (Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

• une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

• une benzamidine ou

- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryl éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

5

- \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

10

- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

15

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

20

- \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

25

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

30

La présente invention concerne notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou 5 plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, 10 carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio; les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1- 15 C4 ; pipéridyle ; pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou 20 le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 25 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, 30 imidazolinyle, diazépine ou 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux.

La présente invention concerne notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A

représente un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou un radical XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pour former alkR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un atome 5 d'oxygène O pour former OR<sub>1</sub> ou un atome de soufre S pour former SR<sub>1</sub>,

avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les 10 radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxy-alkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, 15 (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, thioalcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pipéridyle, pipérazinyle éventuellement substitué par alkyle ou 20 phénylalkyle avec alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini 25 ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical indazolyde ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement 30

substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

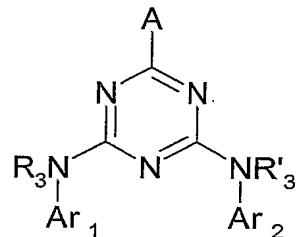
ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

La présente invention concerne ainsi les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, hydroxyalcooxy-alkyle avec alcoxy, pyrrolidinylalkyle, cycloalkyle en

C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle et quinolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl et 5 pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle éventuellement substitué par alkyle, alcoxy ou alcoxyalkyle, hydroxy et cycloalkylalkyle ; morpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par 10 alkyle.

La présente invention concerne ainsi les composés définis ci-dessus fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :

15



20

dans laquelle :

25

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

30

NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4,

5

trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chainons ou bicyclique de 8 à 10 chainons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

20 • un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

25 • un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

30 1. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra) (Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou

différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

5           • une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

10          • une benzamidine ou

          • une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

2. quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

15          • Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

20          • Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

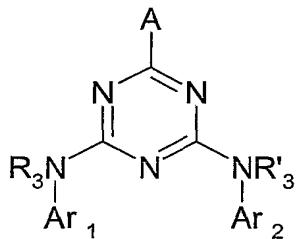
          \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

25          \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins

un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

5 ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne également les composés nouveaux caractérisés en ce qu'ils répondent à 10 la formule (I) ci-dessous :



15 dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

- NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou 20 différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

\* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

• un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra) (Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

• une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

5

\* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

10

- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

15

\* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

20

\* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

25

30

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle A représente un radical  $XR_1(R_2)$  dans lequel X représente un atome d'azote N pour former  $NR_1R_2$ , un atome d'oxygène O pour former  $OR_1$  ou un atome de soufre S pour former  $SR_1$  comme suit :

- $NR_1R_2$  avec  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> étant entendu que  $R_1$  et  $R_2$  identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et  $R_1$  et  $R_2$  différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué,
- ou bien lorsque X représente N,  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,
- ou un groupe OR<sub>1</sub> ou SR<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> a la même signification que précédemment étant entendu que R<sub>1</sub> ne représente pas hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué.

Comme indiqué ci-dessus, R1 ou R2 peut également représenter un radical alkyle substitué par un radical imidazolylique.

5 Comme indiqué ci-dessus, R1 et R2 peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle éventuellement substitués, par exemple par alkyle ou pipéridinyle.

10 La présente invention concerne plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle lorsque A représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> soit l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est choisi parmi les valeurs définies pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> soit R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils 15 sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle.

La présente invention a également pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone 25 ou d'azote du cycle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

La présente invention a ainsi pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que le groupe A représente :

30 soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium

ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle ; pyridyle ; 5 phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl) (alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl) amino, alcoxy 10 en C2-C4, par un radical alkylpipérazinylcarbonyle, imidazolyle, pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle 15 en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4 ou pipéridyle,

20 soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

La présente invention a ainsi pour objet les composés définis ci-dessus caractérisés en ce quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi 25 les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle.

La présente invention concerne encore plus précisément les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl) (alkyl)amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

30 Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également particulièrement les composés caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe 5 méthyle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl) 10 amino, alcoxy en C2-C4, par un radical pyrrolidinyle ou par un radical phényle, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; 15 ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle 20 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent 25 un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite 30 particulièrement les composés caractérisés en ce que quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

1. Ar<sub>1</sub> représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle

15            2. Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
- \* un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que A

représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine.

10 Parmi les composés de la présente invention, on cite notamment les composés caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus soit un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridinyle ou 15 pyrrolidinyle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite également les composés caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un radical pyridyle ; phényle 20 éventuellement substitué par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 soit un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4.

25 On cite notamment les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un radical O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué.

30 On cite plus particulièrement les composés tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, O-pyrimidinyle ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou

dialkylamino ou bien un radical S-phényle, S-pyridyle, S-pyrimidyle ou S-quinoleinyl.

Parmi les composés définis ci-dessus, on cite encore les composés caractérisés en ce que A représente un radical 5 O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino.

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou 10 isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phtalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

On préfère parmi les composés de formule (I) 15 ci-dessus ceux qui comportent deux hétérocycles choisis parmi les groupes 4-aminoquinolyl, 4-aminoquinolinium ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

Parmi les produits préférés tels que définis 20 ci-dessus, on peut citer les produits des exemples 1, 2, 11, 17, 19, 20, 27, 29, 31, 32 et 33 du tableau 1 ci-dessous qui correspondent donc respectivement aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine 25 (exemple 1)

- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine 30 (exemple 11)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine  
5 (exemple 19)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine  
(exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine  
10 (exemple 27)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine  
15 (exemple 31)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylemethyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

20 Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine  
25 (exemple 1)
- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine  
5 (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)
- 10 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-ethyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[[1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 141)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 25 133)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]}-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 154)
- 20 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 155)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 162)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 163)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 164)

5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-hydroxy-pipéridin-1-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 169)

- le N-[2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazin-6-yl]-L-sérine (exemple 171)

10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-phényl-propyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 172)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(morpholin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 179)

15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pipéridin-1-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 180)

20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 181)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(2-diméthylamino-éthyl)pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 182)

25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pipéridin-4-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 183)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-2-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 188)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-méthoxy-phényl)amino-[1,3,5]triazine  
(exemple 191)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(isopropylamino)méthylamino-[1,3,5]triazine  
5 (exemple 192)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2-(2-méthyl-pyrrolidin-1-yl)éthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 198)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine  
15 (exemple 200)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)

Parmi les produits préférés de la présente invention tels que définis ci-dessus, on peut citer tout particulièrement les produits du tableau 1 ci-dessous qui correspondent aux composés dont les noms suivent :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine  
25 (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]}-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 200)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)
- 25 Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de

principe actif un produit de formule (I) telle que définie ci-dessus.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de 5 principe actif un produit de formule (I) du tableau 1 ci-dessous.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit de formule (I) choisi parmi 10 ceux dont les noms sont cités ci-dessus.

L'invention s'étend donc aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

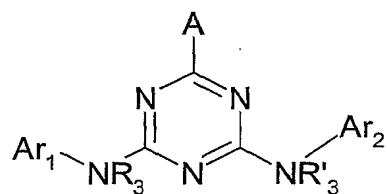
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou 15 intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se 20 présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les 25 crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou 30 non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents

mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les procédés de préparation des composés de formule (I) :

5



10 sont décrits ci-après.

#### Méthode générale 1

Selon un premier procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$ , d'une part et  $\text{R}_3$  et  $\text{R}'_3$  d'autre part sont identiques et définis tels que précédemment et R représente un atome d'halogène tel que chlore ou fluor, une fonction amino, alkylamino ou dialkylamino dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, alkyloxy ou alkylthio dont les parties alkyles droites ou ramifiées contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être obtenus par amination d'une dihalogénotriazine, très généralement une dichloro-s-triazine, de formule générale (B) dans laquelle A est défini comme ci-dessus par une amine aromatique ou hétéroaromatique de formule générale (C) dans laquelle Ar est défini comme précédemment en opérant selon le schéma 1 :

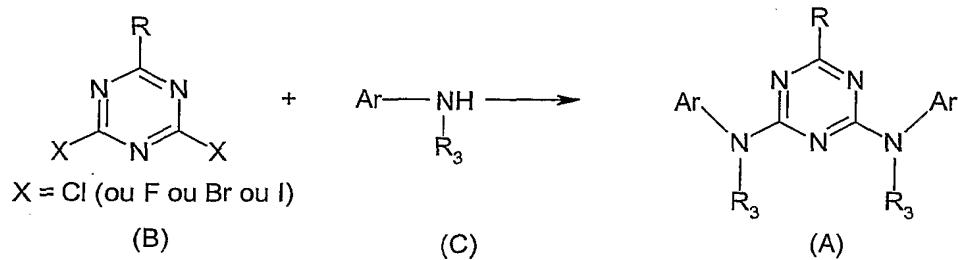


Schéma 1

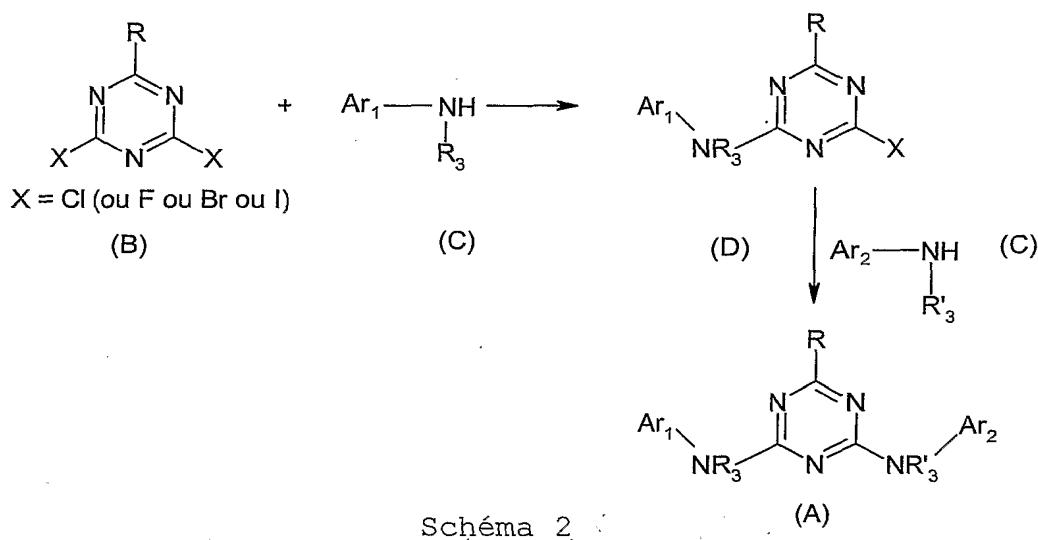
Dans le cas où A représente un atome d'halogène, il est utile de faire réagir la 2,4,6-trihalogénos-triazine correspondante de formule générale (B) avec l'amine 5 aromatique ou hétéroaromatique ArNHR<sub>3</sub> de formule générale (C).

On opère généralement en condensant une mole de dihalogénos-triazine, ou trihalogénos-triazine, avec 10 2 moles d'amine aromatique ou hétéroaromatique. La réaction a lieu en milieu inerte dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que 15 l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. On opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du 20 produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée.

Les dihalogénos ou trihalogénos-triazines de formule générale (B) sont soit commerciales soit connues, et peuvent être obtenues dans les conditions décrites dans la littérature.

Les amines aromatiques ou hétéroaromatiques de formule générale (C) sont soit connues, soit peuvent être préparées aisément par les méthodes connues de synthèse d'amines aromatiques ou hétéroaromatiques.

5 Dans le cas où  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  sont différents, la  
 triazine de formule générale (A) peut être obtenue par  
 déplacement séquentiel des atomes d'halogène, très  
 généralement des atomes de chlore, des produits de  
 formule générale (B) par les amines  $\text{Ar}_1\text{NHR}_3$  puis  $\text{Ar}_2\text{NHR}'_3$   
 10 de formule générale (C) selon le schéma 2 :



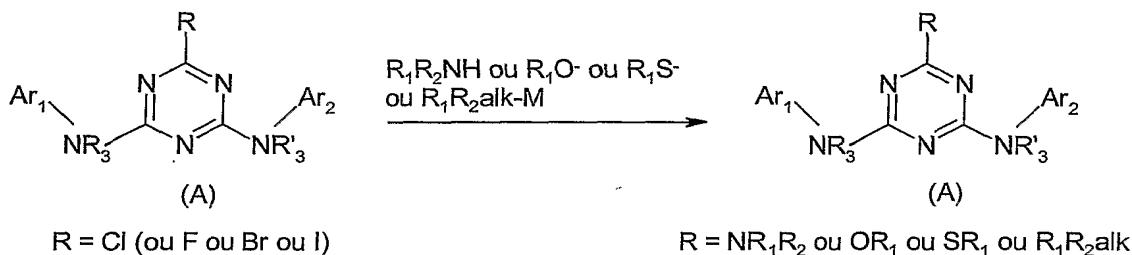
Généralement on opère avec 1 mole de dihalogéno-s-triazine, ou trihalogéno-s-triazine, et 1 mole d'amine  $\text{Ar}_1\text{NHR}_3$ . On préfère opérer dans un solvant inerte tel que l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux, comme l'éthanol, ou un solvant halogéné, tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on opère à une température comprise entre 20°C et 50°C. Ensuite on ajoute 1 mole d'amine  $\text{Ar}_2\text{NHR}'_3$  au produit de

formule générale (D), qui peut être éventuellement isolé. On opère notamment à une température comprise entre 50°C et le reflux.

Avantageusement, on peut opérer dans les conditions 5 décrites dans J. Fluor. Chem., 1988, 39(1), 117-123.

### Méthode générale 2

Selon une seconde méthode les produits de formule générale (A) dans lesquels  $\text{Ar}_1\text{NHR}_3$  et  $\text{Ar}_2\text{NHR}'_3$  sont définis tels que précédemment et R représente un groupe 10  $\text{NR}_1\text{R}_2$  ou  $\text{OR}_1$  ou  $\text{SR}_1$  ou  $\text{alkR}_1\text{R}_2$  peuvent être également préparés par déplacement nucléophile d'un atome d'halogène, généralement un atome de chlore, d'un produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène selon le schéma 3 :



15

Schéma 3

On opère généralement en condensant 1 mole de produit de formule générale (A) dans lequel R représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome de chlore, avec 1 mole d'amine  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$  ou d'alcoolate  $\text{R}_1\text{O}^-$  ou de thioalcoolate  $\text{R}_1\text{S}^-$  ou d'organométallique  $\text{R}_1\text{R}_2\text{alkM}$ , M pouvant représenter par exemple le magnésium ou le lithium ou le zinc. La réaction a lieu en milieu inert dans les conditions de la réaction. On peut citer parmi 20 les solvants inertes l'acétone éventuellement aqueux ou un alcool éventuellement aqueux comme l'éthanol, ou un 25

solvant halogéné tel que le dichlorométhane, ou un éther tel que l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane, étant entendu que ces éthers sont les solvants utilisables lorsqu'on utilise un organométallique R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>alkM, ou un solvant aprotique polaire tel que le DMF le DMSO ou la NMP. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH, on opère de préférence à une température comprise entre 20°C et le reflux, en présence notamment d'une base organique, telle que la triéthylamine, ou minérale, telle que la soude ou le carbonate de sodium ou de potassium. Il est également possible de ne pas utiliser de base lors de la réaction d'amination, et d'isoler un chlorhydrate du produit de formule générale (A), dont la base peut ensuite être libérée. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R<sub>1</sub>O<sup>-</sup> ou R<sub>1</sub>S<sup>-</sup> on opère préférentiellement avec un alcoolate ou un thioalcoolate alcalin ou alcalinoterreux, tel qu'un sel de sodium ou de potassium ou de lithium ou d'ammonium ou de césium ou de baryum, dans un solvant aprotique polaire tel que le DMF ou le DMSO ou la NMP, à une température comprise entre 50°C et le reflux. Lorsque le groupe entrant représente un groupe R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>alk on opère très préférentiellement dans un éther comme l'oxyde de diéthyle ou le dioxane ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -70°C et le reflux du milieu réactionnel.

Il est entendu que les s-triazines de formule générale peuvent être obtenues sous forme de librairies, en appliquant les méthodes décrites dans les schémas 1, 2, ou 3 en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que

ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en 5 association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les 10 poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les 15 carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou 20 autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

25 Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer.

• les agents alkylants et notamment le 30 cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la

semustine, la streptozotocine, la decarbazine, la témozolamide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine

5 • les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

• les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,

10 • les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)

• les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone

15 • les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,

20 • les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,

• les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine

25 • les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

• le méthotrexate et l'acide folinique

30 • les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques

• les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs pro-drogues.

Il est également possible d'associer aux composés 5 de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

10 L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

#### Oligonucléotides

15 Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du 20 motif télomérique humain (brin riche en G). La fluorosceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le 25 spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

#### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un 30 tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a

été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2 µM.

#### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

#### Tm en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2 µM dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600 µl dans les cuves de fluorescence. 3 µl d'eau (pour le contrôle) ou 3 µl du produit à tester (stock à 200 µM, concentration finale

1  $\mu$ M) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas 5 d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 10 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 15 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité 20 d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditions, le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon 25 Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du Tm. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

30 Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu

RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

5 Une aliquote de  $10^5$  cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, EGTA 1 mM, β-mercaptoproéthanol 10 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 0000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford.  
10  
15 L'extrait est conservé à -80°C.

#### Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS (<sup>5'</sup>AATCGTCGAGCAGAGTT<sup>3'</sup>), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext (<sup>5'</sup>GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCCTAA<sup>3'</sup>).

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

	Tris HCl pH 8,3	20 mM
	MgCl <sub>2</sub>	1,5 mM
30	Tween 20	0,005 % (P/V)
	EGTA	1 mM
	dATP	50 µM

	dGTP	50 µM
	dCTP	50 µM
	dTTP	50 µM
	Oligonucléotide TS	2 µg/ml
5	Oligonucléotide CXext	2 µg/ml
	Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
	Taq DNA polymérase	1 U/ml
	alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmol)	0.5 µl
	Extrait télomérase	200 ng sous un volume
10	de 10 µl	
	Produit à tester ou solvant sous un volume de 5 µl	
	Eau bi-distillée QS	50 µl

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

20 Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 minutes à 30°C,  
1 minute à 90°C,  
25 suivis de 30 cycles de,  
30 secondes à 94°C,  
30 secondes à 50°C,  
et 1 minute 30 secondes à 72°C,

suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10 µl est pipettée sous la couche d'huile et mélangée avec 5 µl d'un tampon de dépôt contenant :

5	TBE	3X
	glycérol	32 % (P/V)
	Bleu de bromophénol	0.03 %
	Xylène cyanol	0.03 %

Les échantillons sont ensuite analysés par 10 électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 1 heure sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier Whatmann 3 mm à 80°C pendant 1 heure.

15 L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil InstantImager (Pacard).

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la 20 réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

(Valeur Composé - valeur blanc/ Valeur contrôle enzymatique -valeur blanc) x 100.

25 La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la réaction télomérase (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

30 On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 %

de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 µM.

L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole 5 expérimental suivant :

Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, 10 L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 15 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sont ensemençées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de 20 4x10<sup>4</sup> cellules/ml pour A549 et de 1,5x10<sup>4</sup> cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 µM, chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge 25 neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium. L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie 30 à une longueur d'onde de 540 nm pour chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de

croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

5           (Valeur Composé - valeur blanc/Valeur contrôle  
cellules - valeur blanc) x 100

La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC<sub>50</sub>) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en 10 fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10 µM.

15           Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

Le tableau 1 ci-après donne les structures chimiques ainsi que les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique de 202 produits qui 20 constituent, dans l'ordre chronologique où ce tableau les énonce, les exemples 1 à 202 de la présente invention qui illustrent la présente invention sans toutefois la limiter. On indique 'aucun' dans le tableau 1 ci-après lorsque le produit ne possède pas de substituant dans la 25 colonne correspondante en accord avec la définition chimique des produits de la présente invention.

Exemple 1 : Préparation du 2,4-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-dimethylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine

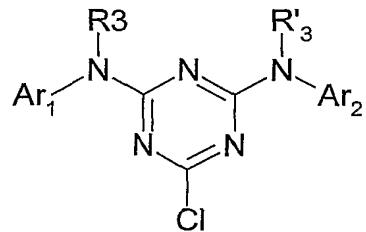
30           Dans un ballon de 250 mL contenant 50 mL de DMF, sous agitation, on charge successivement 0.5g (0.0036 mol) de carbonate de potassium, 1 g (0.00189 mol) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-chloro-

[1,3,5]triazine préparée selon le brevet WO 001561 et 1 mL (0.0078 mol) de N,N-dimethyl-1,3-propanediamine, puis on porte 15 heures à 100°C. Le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé par 2x50 mL de NaOH 0.1N puis séché. On obtient ainsi 1.2 g de N,N'-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)-N''-(3-dimethylamino-propyl)-[1,3,5]triazine, qui est purifiée par flash chromatographie sur 30 g de silice (35-70 µm) en éluant par un mélange (85/10/5) de dichlorométhane, méthanol et triéthylamine. On obtient alors, après séchage sous vide à 40°C, 0.45 g (41 %) de 2,4-bis-(4-dimethylamino-2-methyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-dimethylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

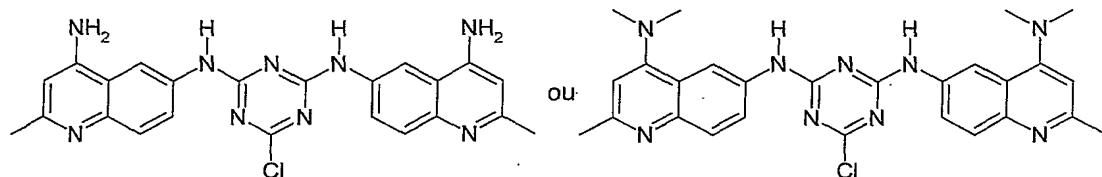
- analyse élémentaire : %C=64.845 (cal=66.3) ; %H=6.855 (cal=7.13) ; %N=25.275 (cal=26.58) ;
- Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,73 (mt : 2H) ; 2,17 (s : 6H) ; 2,33 (t large,  $J = 7$  Hz : 2H) ; 2,53 (s large : 6H) ; 2,92 (mf : 12H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 6,51 et 6,53 (2 s larges : 2H en totalité) ; 7,06 (mf : 1H) ; 7,51" (mt : 2H) ; de 8,10 à 8,30 (mt : 3H) ; 8,38 (mf : 1H) ; 9,24 (s large : 1H) ; 9,37 (s large : 1H).

#### Exemples 1 à 28

Les exemples 1 à 28 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en milieu liquide : Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 trous en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 50 mg d'un produit répondant à la formule suivante :



cette formule représentant notamment les produits suivants :



5    4 mole-équivalents de R1-NH-R2 et 30 mg de carbonate de potassium dans 5 mL de DMF. On chauffe à 80°C pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est généralement propre (pureté LC/MS > 90 %), il  
10   peut cependant être purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial (t0 = 0 mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps final (tf = 4 mn) par de l'acetonitrile contenant 0,05 % de TFA.

L'exemple 20, 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut également être avantageusement  
20   préparé de la manière suivante :

On agite pendant une nuit à température ambiante, en tricol de 1 L, une solution contenant 3 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine, 2,75 g de 2,4,6-trichloro-s-triazine et 4 g de carbonate de potassium dans 300 ml de tétrahydrofurane. Le milieu

réactionnel est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite, on obtient ainsi 5,1 g (98 %) de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun  
5 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 349 (M+)
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) :  
2,55 (s : 3H) ; 3,01 (s : 6H) ; 6,78 (s : 1H) ; 7,68 (dd large,  $J$  = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d,  $J$  = 9 Hz : 1H) ;  
10 8,41 (mf : 1H) ; de 11,00 à 11,80 (mf étalé : 1H).

Dans un tricol de 1 L, on dissout, dans 500 mL de dioxane, les 5,1 g de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine obtenus précédemment, puis on ajoute 2,94 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine et 4 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel chauffé, sous agitation, au reflux du dioxane pendant 16 heures, puis refroidi et filtré, puis le filtrat est concentré à sec. On obtient ainsi 7,5 g (99 %) de 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 514 (M+)
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6 à une température de 383 K,  $\delta$  en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 2,95 (s : 12H) ; 6,72 (s : 2H) ; 7,77 (d,  $J$  = 9 Hz : 2H) ; 7,94 (dd,  $J$  = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,31 (d,  $J$  = 2 Hz : 2H) ; 9,90 (mf : 2H).

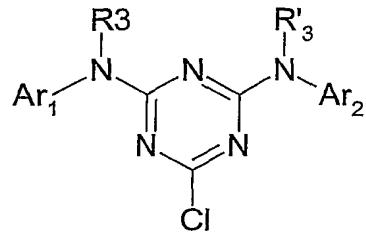
Dans un tricol de 500 mL, on dissout, dans 200 mL de diméthylformamide, les 7,5 g 6-chloro-2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, obtenus précédemment. Puis on ajoute 6 mL de 4-méthyl-pipérazine et 4 g de carbonate de

potassium. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 100-105°C pendant 20 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est précipité dans 200 mL d'eau. Le produit brut est alors purifié par flash-chromatographie sur 300 g de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (85/10/5 en volumes). Les fractions contenant très majoritairement le produit attendu sont concentrées sous pression réduite, puis reprises dans 10 60 mL d'eau, pour éliminer la triéthylamine. On obtient ainsi, après séchage, 3,1 (37 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine pure, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

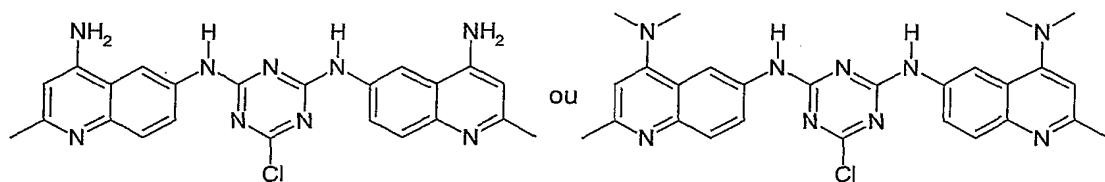
- point de fusion (banc Kofler) = 256-60°C
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6 à une température de 383 K,  $\delta$  en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,47 (t large,  $J$  = 5 Hz : 4H) ; 2,55 (s : 6H) ; 2,94 (s : 12H) ; 20 3,89 (t large,  $J$  = 5 Hz : 4H) ; 6,75 (s : 2H) ; 7,74 (d,  $J$  = 9 Hz : 2H) ; 7,99 (dd,  $J$  = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d,  $J$  = 2 Hz : 2H) ; de 8,70 à 9,00 (mf : 2H).

Exemples 29 à 33 : les exemples 29 à 33 décrits dans le tableau 1 peuvent être préparés par synthèse parallèle en 25 milieu liquide :

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 trous en parallèle munis d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 2 mole-équivalents d'hydrure de sodium et 2 mole-équivalents de RIOH dans 5 mL de dioxane. On porte à 40°C 30 pendant 30 minutes. Puis on ajoute 50 mg d'un produit répondant à la formule suivante :



cette formule représentant notamment les produits suivants :



5 et on chauffe au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on dilue avec 30 mL d'eau et on filtre le précipité obtenu. Le produit brut ainsi isolé est purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5  $\mu\text{M}$ , de diamètre 3 mm et de longueur 10 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial ( $t_0 = 0$  mn) par de l'eau additionnée de 0,05 % de TFA et au temps final ( $t_f = 4$  mn) par de l'acetonitrile contenant 0,05 % de TFA.

15 Les exemples 34 à 108 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28.

Les exemples 103 à 115 et l'exemple 196 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33.

20 Les exemples 116 à 133, 177 et 183 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 29 à 33, mais en remplaçant R1OH par R1SH.

L'exemple 134 peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

Dans un tricol de 250 mL, on dissout, dans 100 mL de dioxane, 1 g de 2,4-dichloro-6-phényl-[1,3,5]-triazine qui peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711. Puis on ajoute 0,9 de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 1,2 g de carbonate de potassium, puis on chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 18 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par 100 mL d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g (89%) de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (EI/DCI) = 390 (M+)  
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 353K,  $\delta$  en ppm) : 2,60 (s : 3H) ; de 2,95 à 3,10 (s large : 6H) ; 6,83 (s large : 1H) ; 7,62 (t large,  $J$  = 8 Hz : 2H) ; 7,69 (t large,  $J$  = 8 Hz : 1H) ; 7,86 (d,  $J$  = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (dd large,  $J$  = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,43 (d large,  $J$  = 8 Hz : 2H) ; 8,70 (mf : 1H) ; 10,76 (mf : 1H).

A une solution de 0,75 g de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]-triazine dans 30 mL de DMF, on ajoute 0,39 g de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine-6-amine et 0,7 g de carbonate de potassium. Puis on chauffe le milieu réactionnel pendant 18 heures à 140°C. Après refroidissement et dilution avec 100 mL d'eau, le précipité formé est essoré, puis purifié par flash-chromatographie sur 50 g de gel de silice (35-70 Mesh), en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et de triéthylamine (96/2/2 en volumes). On obtient ainsi 0,12 g (11 %) de 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine

pure, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion (banc Kofler) = 172°C
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$  d4, à une température de 353K, □ en ppm) : 2,51 (s large : 6H) ; 3,20 (s : 12H) ; 6,76 (s : 2H) ; 7,55 (t large,  $J = 8$  Hz : 2H) ; 7,60 (t large,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 8,30 (dd large,  $J = 8,5$  et 2 Hz : 2H) ; 8,40 (d large,  $J = 8$  Hz : 2H) ; 8,69 (d,  $J = 2$  Hz : 2H).

L'exemple 178 peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 134 mais à partir de 2,4-dichloro-6-phénylméthyl-[1,3,5]-triazine qui peut être obtenue en opérant selon Tetrahedron 2000, 56, 9705-9711.

Les exemples 135 à 176, 178 à 182, 184, 187 à 195 et 197 à 202 peuvent être obtenus en opérant comme décrit précédemment pour les exemples 1 à 28, si ce n'est que le volume de DMF est réduit de 5 à 2 mL et que la température de chauffage est augmentée de 80 à 108-110°C.

L'exemple 185, 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-((4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinyl-6-yl)amino)6-(4-ethoxyethyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, peut être avantageusement préparé de la manière suivante :

Dans un tricol de 50 ml, on ajoute 20 ml de 1,4-dioxane et 200 mg (0,57 mmoles) de 4,6-dichloro-2-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine, qui peut être préparée comme à l'exemple 20. On agite la réaction, puis on ajoute successivement 122 mg (0,70 mmoles) de 1-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]pipérazine et 100 µl (0,57 mmoles) de N,N-diisopropyléthyl-amine. On

chauffe pendant 48 heures à 110°C sous argon. Après concentration du milieu réactionnel, on reprend avec du dichlorométhane, on lave avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et on concentre sous pression réduite. On obtient 0.23 g de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-chloro-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée telle quelle à l'étape suivante dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - spectre de masse (EI) = 488 (M<sup>+</sup>).

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis chacun d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 24 mg (0,05 mmole) de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-chloro-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine. Dans le tube 1, on ajoute successivement 5 ml de DMF, 1 ml de 1,4-dioxane, 9 µl (0,05 mmole) de N,N-di-isopropyléthylamine et 19 mg (0,10 mmole) de chlorure de 4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinium-6-yl)amine, préparée selon le brevet WO001561. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous argon pendant 48 heures. Après refroidissement, le contenu du tube est évaporé sous pression réduite, repris par 5 ml d'eau, filtré et lavé avec de l'oxyde de diéthyle. Le produit brut obtenu est alors purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5 µM, de diamètre 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial ( $t_0 = 0$  mn) par de l'eau contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique et au temps final ( $t_f = 4$  mn) par de l'acetonitrile contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi, après purification, 18.8 mg de chlorure de 2-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-4-((4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinium-6-yl)amino)-6-(4-éthoxyéthyl-pipérazin-1-

yl)-[1,3,5]triazine, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (DAD-TIC) = 639 ( $\text{MH}^+$ )

L'exemple 186, 2,4-bis-((4-diméthylamino-2-méthyl-  
5 quinoléin-6-yl)amino)-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-  
[1,3,5]triazine, peut être avantageusement préparé de la  
manière suivante :

On ajoute 1.10 g de 2,4,6-trichloro-s-triazine et 25 ml  
de 1,4-dioxane dans un tricol de 100 ml. On agite la  
10 réaction jusqu'à dissolution du 2,4,6-trichloro-s-  
triazine. On met le tricol dans un bain de glace. Après  
10 minutes, on ajoute 930 mg du 1-cyclopentyl-pipérazine  
et 640 mg de carbonate de sodium. Après 4 heures, le bain  
de la glace est enlevé. Après retour à la température  
15 ambiante, le solide qui est précipité est filtré. On  
obtient ainsi 1,496 g de 2,4-dichloro-6-(4-cyclopentyl-  
15 pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée telle quelle à  
l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les  
suivantes :

20 - spectre de masse (EI) = 303 ( $\text{M}^{+}\cdot$ )

Dans un tricol de 50 ml, on ajoute 906 mg de  
2,4-dichloro-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-  
[1,3,5]triazine, obtenue ci-dessus, et 25 ml de  
25 1,4-dioxane. On agite la réaction. On ajoute alors,  
successivement, 603 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-  
quinoléin-6-ylamine, qui peut être préparée selon J. Med.  
Chem. 1992, 35, 252, et 414 mg de carbonate de sodium. On  
chauffe à 110°C sous argon pendant 18 heures. Après  
filtration puis lavage du précipité au méthanol, on  
30 obtient après concentration 1,06 g de 2-chloro-4-(4-  
diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-ylamine)-6-(4-  
cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, utilisée

telle quelle à l'étape suivante, dont les caractéristiques sont les suivantes :

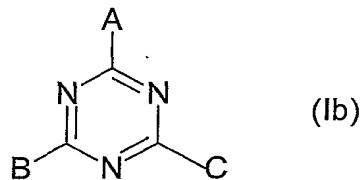
- spectre de masse (EI) = 465 ( $M^+$ ) .

Dans un réacteur magnétique chauffant avec condenseur 5 Zymark, de type STEM RS2050 contenant 25 puits en parallèle munis chacun d'un tube en verre de 50 ml, on introduit 25 mg (0,05 mmole) de 2-chloro-4-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-ylamine)-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, obtenue 10 ci-dessus. Dans le premier tube, on ajoute successivement 5 ml de DMF, 1 ml de 1,4-dioxane, 9  $\mu$ l (0,05 mmole) de N,N-di-isopropyléthylamine et 19 mg (0,10 mmole) de (4-diméthylamino-1,2-diméthyl-quinoléinyl-6-yl)amine. Le milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous argon pendant 15 48 heures. Après refroidissement, le contenu du tube est évaporé sous pression réduite, repris par 5 ml d'eau, filtré et lavé avec de l'oxyde de diéthyle. Le produit brut obtenu est alors purifié par LC/MS en utilisant une colonne de silice C18 Waters Xterra 3.5  $\mu$ M, de diamètre 20 3 mm et de longueur 50 mm, en éluant par un gradient linéaire d'élution constitué au temps initial ( $t_0$  = 0 mn) par de l'eau contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique et au temps final ( $t_f$  = 4 mn) par de l'acetonitrile contenant 0,05 % d'acide trifluoroacétique. On obtient 25 ainsi, après purification, 18.8 mg de 2,4-bis-((4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino)-6-(4-cyclopentyl-pipérazin-1-yl)-[1,3,5]triazine, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de masse (DAD-TIC) = 619 ( $MH^+$ )

30 Exemples 203 : En opérant comme à l'exemple 185, par synthèse parallèle, mais étant entendu qu'il est possible d'introduire successivement l'une quelconque des trois chaînes latérales, identiques ou différentes, sont

avantageusement préparées les triazines de formule générale (Ib) ci-dessous :



dans lesquelles :

5 - B représente un radical  $\text{Ar}_1\text{NR}_3$  un radical choisi parmi les radicaux :

1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl]amino
5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl)amino

10 - C représente un radical  $\text{Ar}_2\text{NR}_3$  choisi parmi les radicaux :

1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino
3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino
4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl]amino
5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino

6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl) amino
7. (4-phénylethylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
8. (4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
- 5 9. (4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl) amino
10. [4-(2-méthoxy-éthyl) amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
11. [4-(4-acétylamino-phényl) amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
- 10 12. [4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-yl] amino
13. [2-méthyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-quinoléin-6-yl] amino
14. (6-diméthylamino-phénanthriddin-2-yl) amino
- 15 15. (1-diméthylamino-isoquinoléin-7-yl) amino
16. [N-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)-N-méthyl] amino
17. (4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-yl) amino
- 20 18. (4-amino-2-isopropyl-quinoléin-6-yl) amino
19. (2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-yl) amino
20. (2-méthyl-1H-benzoimidazol-5-yl) amino
21. (2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-yl) amino

22. (2-diméthylamino-3-méthyl-3H-benzoimidazol-5-yl) amino

23. (2-diméthylamino-1-méthyl-1H-benzoimidazol-5-yl) amino

5 24. (1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-yl) amino

25. [1-(2-Diméthylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl] amino

26. (9-diméthylamino-acridin-2-yl) amino

10 27. (4-diméthylamino-quinazolin-6-yl) amino

28. (4-amino-1,2-diméthyl-quinoléinio-6-yl) amino

29. (naphtalèn-2-yl) amino

30. (naphtalèn-2-yl)méthylamino

15 31. 2-(naphtalèn-2-yl) éthylamino

32. (anthracèn-2-yl) amino

33. diphénylméthylamino

34. (3,4,5-triméthoxy-phényl) amino

35. (3,4,5-triméthoxy-phényl)méthylamino

20 36. (4-trifluorométhyl-phényl) amino

37. (4-trifluorométhyl-phényl)méthylamino

38. (4-cyanophényl) amino

39. (4-cyanophényl)méthylamino

40. (4-triméthylammonio-phényl)amino

41. (2-triméthylammonio-éthyl)amino

42. (1-méthyl-pyridinio-4-yl)amino

43. (4-amidinophényl)amino

5 - A représente un radical choisi parmi les radicaux :

1. (4-amino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino

2. (2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino

3. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-yl)amino

4. ([2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-yl]amino

10 5. (4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-yl)amino

6. (4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-yl)amino

7. (4-amino-1,2-diméthyl-quinoléinio-6-yl)amino

8. [N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)]-N-méthyl]amino

15 9. 4-(pyridin-4-yl)pipérazin-1-yl

10. 4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl

11. 4-(3-diméthylamino-propyl)homopipérazin-1-yl

20 12. 4-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

13. (2,3-dihydroxy-1-phényl-prop-1-yl)amino

14. 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

15. 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

16. 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

5 17. 4-[2-(1-H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

18. 4-[3-(1-H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

10 19. 4-[3-(1-H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

20. 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

21. 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

15 22. 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

23. 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

20 24. 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

25. 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

26. 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

27. 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

25 28. 4-[2-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

29. 4-[2-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

30. 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

5 31. 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

32. 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

10 33. 4-[2-(1-H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

34. 4-[3-(1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

35. 4-[3-(1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

15 36. 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl

37. 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl

20 38. 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl

39. 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl

40. 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]homopipérazin-1-yl

25 41. 4-[2-(1-H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]pipérazin-1-yl

42. 4-[3-(1-H-imidazol-2-yl)amino-propyl]homopipérazin-1-yl

43. 4-[3-(1-H-imidazol-2-yl)amino-propyl]pipérazin-1-yl

5 44. 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}homopipérazin-1-yl

45. 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}pipérazin-1-yl

10 46. 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}homopipérazin-1-yl

47. 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}pipérazin-1-yl

15 48. 4-(pipéridin-4-yl)pipéridin-1-yl

49. (1-H-benzimidazol-1-yl)méthylamino

50. (pipéridin-1-yl)méthylamino

51. 2-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-1-yl

52. 4-(2-diméthylamino-éthyl)pipérazin-1-yl

20 53. (1-méthyl-pipéridin-4-yl)amino

54. (quinuclidin-3-yl)amino

55. (4-méthyl-homopipérazin-1-yl)amino

56. [N-(2-diméthylamino-éthyl)-N-(phényleméthyl)amino]méthylamino

25 57. (diisopropylamino)méthylamino

58. (diéthylamino)méthylamino  
59. (pyridin-2-yl)amino  
60. (pyrimidin-2-yl)amino  
61. (pipéridin-1-yl)méthylamino  
5 62. (1-phénylméthyl-pyrrolidin-3-yl)amino  
63. (2-diméthylamino-éthyl)oxy  
64. phényloxy  
65. (pyridin-2-yl)oxy  
66. (pyrimidin-2-yl)oxy  
10 67. phénysulfanyl  
68. (pyridin-2-yl)sulfanyl  
69. (pyrimidin-2-yl)sulfanyl  
70. (quinoléin-2-yl)sulfanyl

Les amines, les alcools ou phénols et les thiols ou  
15 thiophénols, nécessaires pour l'introduction des radicaux  
de type B, C ou A des produits de formule générale (Ib),  
sont :

- soit commerciaux,
- soit préparés comme décrit dans la littérature :
  - o 2-méthyl-quinoléin-4,6-diylamine  
(A1/B1/C1) selon J. Med. Chem. 1992, 35,  
252-258

- 2-méthyl-4-méthylamino-quinoléin-6-amine  
(A2/B2/C2) selon J. Med. Chem. 2000, 43,  
4667
- 5 ○ 4-diméthylamino-quinoléin-6-amine  
(A3/B3/C3) selon WO 0140218
- 4-phénylethylamino-quinoléin-6-amine (B7)  
selon J. Med. Chem. 1992, 35, 252-258
- 10 ○ 2-diméthylamino-1-méthyl-1H-benzoimidazol-  
5-amine (B23) selon Khim Geterosikl.  
Soedin. 1969, 543-546
- 4-diméthylamino-quinazolin-6-amine (B27)  
selon WO 9738983
- chlorure de 1,2-diméthyl-quinolinium-4,6-  
diamine (B28/C7) selon WO 0140218
- 15 ○ 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazine  
(C17) selon WO 0196323
- 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazine  
(C19) selon EP 350145

• soit préparés comme cidessous :

20 ○ La 4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine  
(B8), la 4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-  
6-amine (B9), la 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-  
méthyl-quinoléin-6-amine (B10), la 4-(4-  
acétylamino-phényl)amino-2-méthyl-quinoléin-  
6-amine (B11), la 4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-  
quinoléin-6-amine (B12) et la 2-méthyl-4-  
(pyrrolidin-1-yl)-quinoléin-6-amine (B13)  
peuvent être préparées par synthèse parallèle  
25 en opérant de la manière suivante :

Etape 1 : Substitution en parallèle de la 4-chloro-2-méthyl-6-quinoléine

Dans un réacteur de 24 puits en acier inoxydable, chauffant, agitable et pressurisable, on introduit par 5 puits les amines suivantes :

0.094 g d'isopropylamine  
0.173 g de chlorhydrate de diéthylamine  
0.120 g de 2-méthoxyéthylamine  
0.091 g d'azétidine  
10 0.114 g de pyrrolidine  
0.296 g de chlorhydrate de 4-aminoacétanilide

Puis on ajoute dans chaque puits 1.35 ml d'une solution mère préparée à partir de 2,67 g de 4-chloro-2-méthyl-6-nitro-quinoléine dans 30 ml de N-méthylpyrrolidinone et 15 de 10,1 ml de triéthylamine. Cette opération est reproduite dans 4 puits, pour chaque amine substituante. L'appareil est fermé puis pressuré sous 10BAR d'argon et agité pendant 5 heures à 100°C. Après refroidissement, on rassemble les solutions des puits de même composition, 20 puis on dilue ces solutions à l'aide de 30 ml d'eau. On essore l'insoluble formé sur plaque poreuse, on le rince par 15 ml d'eau et le sèche à l'air. Les produits sont purifiés par LCMS dans les conditions suivantes :

Spectromètre de masse *Platform MICROMASS*  
25 Chaîne *HPLC 1100 Agilent (Hewlett Packard)*  
Colonne *THERMO Hypersil 50X4.6 mm 5 µ hyPURITY C18*  
Gradient d'élution(eau/acétonitrile en volumes) :  
t = 0 mn (95-5) ; t = 3,5 mn (10/90) ; t = 4 mn  
(10/90) ; t = 4,5 mn (95/15) ; t = 6 mn 595/5).

30 On obtient ainsi les produits purs suivants :

0,323 g de 4-isopropylamino-2-méthyl-6-nitro-quinoléine  
(temps de rétention LCMS : 3,04 mn)  
0,386 g de 4-diéthylamino-2-méthyl-6-nitro-quinoléine  
(temps de rétention LCMS : 2,98 mn)

0.365 g de 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-méthyl-6-nitro-quinoldéne (temps de rétention LCMS : 2,69 mn)  
0,258 g d'4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 2,87 mn)  
5 0,275 g de 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 3,04 mn)  
0,461 g de 4-(4-acétylamino-phényl)-2-méthyl-6-nitro-quinoléine (temps de rétention LCMS : 2,96 mn)

Etape 2 : Réduction en parallèle des 6-nitro- quinoléines

10 Les produits décrits précédemment sont répartis chacun dans 4 puiss. Leur réduction est effectuée dans l'appareil décrit précédemment, en introduisant dans chaque puits 0,050 g de palladium à 10 % sur carbone et 1,5 ml d'une solution méthanol/dichlorométhane (80/20 en volumes). Après obturation et inertage, on agite pendant 6 heures à 20°C sous 6 bars d'hydrogène. Les solutions des puiss de même composition sont regroupées, le catalyseur est filtré puis rincé par 5 ml de méthanol. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite. Les 15 produits sont purifiés par LCMS dans les conditions décrites à l'étape 1. On obtient ainsi :

20

0,289 g de 4-isopropylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 3,07 mn)  
0,487 g de 4-diéthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine  
25 (temps de rétention LCMS : 2,62 mn)  
0,323 g de 4-(2-méthoxy-éthyl)amino-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,78 mn)  
0,035 g de 4-(azétidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine  
30 (temps de rétention LCMS : 1,74 mn)  
0,201 g de 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,53 mn)

0,170 g de 4-(4-acétylamino-phényl)-2-méthyl-quinoléin-6-amine (temps de rétention LCMS : 2,76 mn.

5 o La 2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-amine (A4/B4/C4) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

10 180 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 15 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 186 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-quinoléin-6-amine sous forme de 15 chlorhydrate dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 3,12 (s : 6H) ; 3,28 (s : 6H) ; 5,48 (mf : 2H) ; 6,04 (s : 1H) ; 7,06 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,11 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,81 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV)	$m/z=230$	$\text{M}^+$	pic de base
	$m/z=215$	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	$m/z=201$	$[215 - \text{CH}_2]^+$	
25	$m/z=187$	$[\text{M} - \text{NC}_2\text{H}_5]^+$	

La 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 300 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine est mise en solution dans 12 mL de DMF en présence de 853 mg de carbonate de potassium et de 1 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est

concentré sous pression réduite. Le résidu est hydrolysé par ajout d'eau et le précipité obtenu est récupéré par filtration puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 180 mg de 2,4-bis(diméthylamino)-6-nitro-quinoléine 5 sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV)	m/z=260	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=245	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
	m/z=231	[245 - CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	
10	m/z=217	[M - NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=199	[245 - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	

La 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 500 mg de 6-nitro-quinoléine-2,4-diol dans 10 mL de POCl<sub>3</sub> est 15 portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase 20 aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 300 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

25	EI (70eV)	m/z=242	M <sup>+</sup> .	pic de base, massif isotopique du pic dichloré
		m/z=212	[M - NO] <sup>+</sup>	massif isotopique du pic dichloré
		m/z=196	[M - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	massif isotopique du pic dichloré
30		m/z=184	[M - CNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	massif isotopique du pic dichloré
		m/z=161	[196 - Cl] <sup>+</sup>	massif isotopique du pic monochloré

Le 6-nitro-quinoléine-2,4-diol peut être préparé de la façon suivante : 500 mg de 2,4-quinoléinediol sont placés en solution dans 6 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 314 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 7 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. La phase aqueuse est alors extraite avec du dichlorométhane et la phase organique résultante est lavée avec de l'eau : un précipité se forme dans la phase organique qui est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient alors 357 mg de 6-nitro-quinoléine-2,4-diol sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV) m/z=206 M<sup>+</sup>.

m/z=176 [M - NO]<sup>+</sup>

m/z=160 [M - NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

20 m/z=36 [HCl]<sup>+</sup>. pic de base, présence de HCl dans le milieu

- La 4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-amine (A5/B5/C5) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

25 150 mg de 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-  
quinoléine en solution dans 4 mL d'un mélange méthanol-  
dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous  
atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de  
palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après  
30 filtration sur célite, le filtrat est concentré sous  
pression réduite. On obtient ainsi 122 mg de  
4-diméthylamino-2-méthylamino-quinoléin-6-amine sous  
forme de chlorhydrate dont les caractéristiques sont les  
suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 3,02 (s : 3H) ; 3,05 (s : 6H) ; 5,44 (mf : 2H) ; 6,10 (s : 1H) ; 7,03 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,10 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,64 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,27 (mf : 1H) ; 11,97 (mf étalé : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=216	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=187	$[\text{M} - \text{NCH}_3]^+$	
	m/z=172	$[187 - \text{CH}_3]^+$	

La 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 188 mg de 4-chloro-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine est mise en solution dans 8 mL de DMF en présence de 546 mg de carbonate de potassium et de 645 mg de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 10 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 150 mg de 4-diméthylamino-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=246	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=217	$[\text{M} - \text{NCH}_3]^+$	

La 4-chloro-2-méthylamino-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 600 mg de 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine est mis en solution dans 10 mL de THF en présence de 2.15 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le THF. Le mélange réactionnel est agité à 90°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Une fraction du résidu obtenu est

purifié par HPLC sur une colonne Chromasil (C18, 5 µM, 100x20mm) avec un mélange eau-acetonitrile contenant 0.07 % de TFA (gradient 95/5 à 60/40 en volumes en 20 minutes à un débit de 20 mL/min) comme éluant. On obtient 188 mg de (4-chloro-2-méthylamino-6-nitroquinoléine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=237 M<sup>+</sup> pic de base, massif isotopique du pic monochloré  
10 m/z=208 [M - NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> massif isotopique du pic monochloré

La 2,4-dichloro-6-nitro-quinoléine peut être préparée comme décrit à l'exemple précédent.

o La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine (A6/B6/C6) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

A 52 mg de la N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine en solution dans 500 µL de THF, est additionné 25 µL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.5M et lavé par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (1/2 en volumes). La phase aqueuse est ensuite amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse de soude 1M puis extraite avec du dichlorométhane. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 29 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine sous forme d'une huile beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 2,45 (s : 3H) ; 2,91 (s : 6H) ; 5,53 (s : 2H) ;

6,45 (s : 1H) ; de 6,75 à 6,90 (mt : 2H) ; 7,70 (d, J = 9 Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=201	M <sup>+</sup>	pic de base
5	m/z=186	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
	m/z=158	[M - NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>	

La N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine peut être préparée de la façon suivante : 100 mg de 7-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la 5-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine dans des proportions 70/30 (en mole), en solution dans 2 mL de 1,2-diméthoxyéthane est additionné à un mélange de 41.2 mg de tris(dibenzylidèneacetone)dipalladium, 35.4 mg de 2-cyclohexylphosphino-2' (N,N-diméthylamino)-biphényle et 221.2 mg de carbonate de césum sous argon. 90.6 µL de benzophénone imine est alors additionné et le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 72 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 94/6 en volumes) comme éluant, on obtient 52 mg de N7-benzhydrylidène-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-7-amine sous forme d'un solide beige dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=365	M <sup>+</sup>	
30	m/z=364	[M - H] <sup>+</sup>	pic de base
	m/z=288	[M - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>	

La 7-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 500 mg de

4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la 4,5-dichloro-2-méthyl-quinoléine dans les proportions 70/30 (en mole), est mis en solution dans 12 mL de DMF en présence de 1.63 g de carbonate de potassium et de 1.96 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dicholorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 623 mg de 7-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine en mélange avec la 5-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléine dans des proportions 70/30 sous forme d'une huile orange dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=220 M<sup>+</sup>. pic de base, massif isotopique  
du pic monochloré  
20 m/z=184 [M - HCl]<sup>+</sup>.  
m/z=169 [184 - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

La 4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 500 mg de 7-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol, en mélange avec le 5-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol dans des proportions 70/30 (en mole), dans 7.6 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et le précipité ainsi obtenu est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 539 mg de 4,7-dichloro-2-méthyl-quinoléine

en mélange avec la 4,5-dichloro-2-méthyl-quinoléine dans les proportions 70/30 (en mole) sous forme d'un solide violet dont le spectre de masse est le suivant :

5 EI(70eV) m/z=211 M<sup>+</sup>. pic de base, massif  
m/z=176 [M - Cl]<sup>+</sup> massif isotopique du pic dichloré  
m/z=140 [176 - Cl]<sup>+</sup> monochloré

Le 7-chloro-2-méthyl-quinolin-4-ol peut être préparé  
10 comme décrit dans les brevets EP 97585 et EP 56765.

- o La 6-diméthylamino-phénanthridin-2-amine (C14) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

210 mg de 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine en  
15 solution dans 5 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de palladium sur charbon à 10% pendant 12 heures. Après filtration sur céléite, le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient  
20 ainsi 186 mg de 6-diméthylamino-phénanthridin-2-amine sous forme d'une mousse jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 3,07 (s : 6H) ; de 5,50 à 6,50 (mf très étalé : 2H) ; 7,05 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,71 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,87 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,25 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,47 (d large, J = 8 Hz : 1H).

Spectre de masse :

30 EI(70eV) m/z=237 M<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=222 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
m/z=208 [222 - CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>  
m/z=194 [M - NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

La 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine peut être préparée de la façon suivante : 211 mg de 6-chloro-2-nitro-phénanthridine est mise en solution dans 4 mL de DMF en présence de 600 mg de carbonate de potassium et de 5 711 mg de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur 10 sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 211 mg de 6-diméthylamino-2-nitro-phénanthridine sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=267	M <sup>+</sup>
15	m/z=266	[M - H] <sup>+</sup> pic de base
	m/z=252	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=220	[266 - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=177	[220 - NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>

La 6-chloro-2-nitro-phénanthridine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 200 mg de 2-nitro-6(5H)-phénantridinone dans 2 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un 25 précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché 30 sous pression réduite. On obtient ainsi 215 mg de 6-chloro-2-nitro-phénanthridine sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=258 M<sup>+</sup> pic de base, massif  
isotopique du pic monochloré

m/z=228 [M - NO]<sup>+</sup> massif isotopique du pic monochloré  
 m/z=212 [M - NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> massif isotopique du pic monochloré  
 5 m/z=200 [M - CNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> massif isotopique du pic monochloré  
 m/z=177 [212 - Cl]<sup>+</sup>.

o La 1-diméthylamino-isoquinoléin-7-amine (C15) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

390 mg de 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 1-diméthylamino-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) en solution dans 8 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (3/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 40 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur cérite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane-isopropanol (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 50 mg de 1-diméthylamino-isoquinoléin-7-amine sous forme d'une poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 2,91 (s : 6H) ; 5,57 (s large : 2H) ; de 7,05 à 7,20 (mt : 3H) ; 7,56 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,74 (d, J = 6 Hz : 1H).

Spectre de masse :

30 EI(70eV) m/z=187 M<sup>+</sup>.  
 m/z=186 [M - H]<sup>+</sup>  
 m/z=172 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
 m/z=158 [172 - CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> pic de base  
 m/z=144 [M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>

m/z=116 [144 - CH<sub>2</sub>N]<sup>+</sup>

La 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 375 mg de 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 1-chloro-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) est mis en solution dans 6 mL de DMF en présence de 1.24 g de carbonate de potassium et de 1.46 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 390 mg de 1-diméthylamino-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 1-diméthylamino-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre rouge dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV)	m/z=217	M <sup>+</sup>
20	m/z=216	[M - H] <sup>+</sup> pic de base
	m/z=202	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=188	[202 - CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=170	[216 - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=156	[170 - CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

25 La 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 580 mg de 7-nitro-isoquinolin-1-ol, en mélange avec le 5-nitro-isoquinolin-1-ol dans des proportions 40/60 (en mole), dans 6 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse

d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 412 mg de 1-chloro-7-nitro-isoquinoléine en mélange avec la 5 1-chloro-5-nitro-isoquinoléine dans des proportions 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=208	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=178	[M - NO] <sup>+</sup> .	
10	m/z=173	[M - Cl] <sup>+</sup>	
	m/z=162	[M - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=150	[178 - CO] <sup>+</sup> .	
	m/z=126	[173 - HNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=99	[126 - HCN] <sup>+</sup>	

15 Le 7-nitro-isoquinolin-1-ol peut être préparé de la façon suivante : 500 mg de 1-isoquinolinol sont placés en solution dans 5 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 348 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis 20 une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité obtenu est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient alors 580 mg de 25 7-nitro-isoquinolin-1-ol en mélange avec le 5-nitro-isoquinolin-1-ol dans des proportion 40/60 (en mole) sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

30	DCI(NH <sub>3</sub> )	m/z=208	MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
		m/z=191	MH <sup>+</sup>
		m/z=161	[M - NO] <sup>+</sup>
		m/z=146	M' H <sup>+</sup> correspond au départ

- o La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthylamine (C16) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

170 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide est porté au reflux dans 3 mL d'un mélange d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée à 37 % w/w-eau (2/1 en volumes) pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le pH est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 120 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthylamine sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,48 (s : 3H) ; 2,79 (d,  $J = 5$  Hz : 3H) ; 2,89 (s : 6H) ; 6,00 (q,  $J = 5$  Hz : 1H) ; 6,71 (mt : 2H) ; 7,06 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,57 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)	m/z=215	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=200	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=185	$[\text{M} - \text{NHCH}_3]^+$	
25 DCI ( $\text{NH}_3$ )	m/z=216	$\text{MH}^+$	

Le 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide peut être préparé de la façon suivante : à 250 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-acétamide en solution dans 2 mL de DMF à 0°C, sont additionnés 45 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est à nouveau refroidit à 0°C et 77  $\mu\text{L}$  d'iodure de méthyle sont additionnés. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau est

additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 170 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-N-méthyl-acétamide sous forme d'une huile jaune dont le spectre de masse est le suivant :

10	EI(70eV)	m/z=257	M <sup>+</sup> .	pic de base
		m/z=215	[M - COCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
		m/z=185	[M - CH <sub>3</sub> CONCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .	
	DCI (NH <sub>3</sub> )	m/z=216	MH <sup>+</sup>	

Le 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : à 300 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine en solution dans 3 mL de dichlorométhane sont additionnés 415 µL de triéthylamine, 211 µL d'anhydride acétique et 9 mg de DMAP. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau est additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 263 mg de 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une mousse beige dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=243	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=201	[M - COCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=43	[COCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	

La 4-diméthylamino-2-méthyl-quinoléin-6-amine peut être préparée comme décrit dans le brevet WO 0140218.

- o La 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-amine (C17) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

360 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide est porté au reflux dans 6 mL d'un mélange acide chlorhydrique concentré-eau (2/1 en volumes) pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le pH est amené à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 310 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,96 (s : 6H) ; 5,57 (s large : 2H) ; 7,05 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,10 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,42 (tt,  $J = 7,5$  et 1,5 Hz : 1H) ; 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz : 2H) ; 7,72 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,05 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 2H).

Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=263	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=248	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=219	$[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$	
25 DCI ( $\text{NH}_3$ )	m/z=264	$\text{MH}^+$	

Le 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : 400 mg de 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide est mis en solution dans 15 mL de DMF en présence de 1.86 g de carbonate de potassium et de 1.10 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 150°C pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du

dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 360 mg de 4-diméthylamino-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une huile marron dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=305 M<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=262 [M - COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.  
m/z=246 [262 - CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>  
m/z=43 [COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Le 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 380 mg de 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide dans 2 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 400 mg de 4-chloro-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=296 M<sup>+</sup>.  
m/z=254 [M - COCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=219 [254 - Cl]<sup>+</sup>  
m/z=43 [COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

Le 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide peut être préparé de la façon suivante : 1 g de 3-(4-acetylamino-phénylamino)-3-phényl-acrylate d'éthyle est jeté dans 20 mL de dowtherm A au reflux. Après 45 minutes, on revient à température ambiante et le milieu réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à

formation d'un précipité qui est récupéré par filtration, lavé avec du cyclohexane puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 688 mg de 4-hydroxy-2-phényl-quinoléin-6-acétamide sous forme d'une poudre ocre dont  
5 le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=278 M<sup>+</sup>.  
m/z=236 [M - COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.  
m/z=43 [COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> pic de base

Le 3-(4-acétylamino-phénylamino)-3-phényl-acrylate  
10 d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : à 500 mg de 4-aminoacétanilide dans 2 mL d'éthanol absolu sont additionnés 634 mL de benzoylacétate d'éthyle, 6 gouttes d'acide acétique et 1.13 g de driérite. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant  
15 48 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 1.03 g de 3-(4-acétylamino-phénylamino)-3-phényl-acrylate d'éthyle sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de  
20 masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=263 M<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=248 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
m/z=219 [M - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.  
DCI(NH<sub>3</sub>) m/z=264 MH<sup>+</sup>

25 o La 4-diméthylamino-2-isopropyl-quinoléin-6-amine (C18) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

315 mg 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-diméthylamino-2-isopropyl-8-nitro-  
30 quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 en solution dans 4 mL d'un mélange méthanol-dichlorométhane (2/1 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 20 mg de palladium sur charbon à 10 %

pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 95/5 à 85/15 en 5 volumes) comme éluant, on obtient 142 mg de 4-diméthylamino-2-isopropyl-quinoléin-6-amine sous forme d'une cire marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en 10 ppm) : 1,29 (d,  $J = 7$  Hz : 6H) ; 2,88 (s : 6H) ; 3,02 (mt : 1H) ; 5,38 (s large : 2H) ; 6,68 (s : 1H) ; de 6,95 à 7,10 (mt : 2H) ; 7,58 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)      m/z=229       $\text{M}^+$       pic de base  
15                m/z=214       $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$   
                  m/z=201       $[\text{214} - \text{CH}]^+$ .  
DCI ( $\text{NH}_3$ )      m/z=230       $\text{MH}^+$

La 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : 450 mg de 20 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 est mise en solution dans 12 mL de DMF en présence de 1.2 g de carbonate de potassium et de 1.47 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange 25 réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 317 mg de 4-diméthylamino-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 30 4-diméthylamino-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'une cire marron dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV)	m/z=259	M <sup>+</sup> .
	m/z=244	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> pic de base
	m/z=231	[244 - CH] <sup>+</sup> .
	m/z=212	[M - HNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
5	m/z=198	[244 - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

La 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 475 mg de 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-4-ol, en mélange avec le 2-isopropyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 8.5/1.5 (en mole), dans 4 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné d'eau et de cyclohexane et le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par addition d'une solution aqueuse d'ammonique à 28 %. Un précipité est formé qui est récupéré par filtration et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Les solides ainsi obtenus sont réunis et séchés sous pression réduite. On obtient alors 450 mg de 4-chloro-2-isopropyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2-isopropyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'un solide bordeaux dont le spectre de masse est le suivant :

EI (70eV)	m/z=250	M <sup>+</sup> .
	m/z=235	[M - O] <sup>+</sup> pic de base
	m/z=222	[235 - CH] <sup>+</sup> .
	m/z=203	[M - HNO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	m/z=189	[203 - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
30	DCI (NH <sub>3</sub> )	m/z=251 MH <sup>+</sup>

Le 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 450 mg de 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one sont placés en solution dans 5 mL d'acide

sulfurique concentré à 0°C. 243 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 8 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Un précipité se forme qui est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient alors 510 mg de 2-isopropyl-6-nitro-quinolin-4-ol en mélange avec la 2-isopropyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 8.5/1.5 (en mole) sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=232	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=217	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
15	m/z=204	[M - CO] <sup>+</sup> .	
	m/z=186	[M - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=171	[186 - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	

La 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one peut être préparée de la façon suivante : 4.09g de 2-isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle en solution dans 115 mL de méthanol est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 400 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 95/5 en volumes) comme éluant, on obtient 750 mg de 2-isopropyl-1H-quinolin-4-one sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=187	M <sup>+</sup> .	
	m/z=172	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	pic de base
	m/z=159	[M - CO] <sup>+</sup> .	
	m/z=144	[M - C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ] <sup>+</sup> .	

Le 2-isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle peut être préparé de la façon suivante : un mélange de 750 mg de 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle et de 1.5 mL de triisopropylsilyltrifluoromethanesulfonate est agité lentement pendant 1 heure sous argon. 15.5 mL de dichlorométhane sont alors additionnées ainsi que 0.65 mL de 2,6-lutidine. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0°C et 2.8 mL d'une solution 2M de chlorure d'isopropylmagnésium dans le THF sont additionnés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante puis hydrolysé par ajout d'un mélange eau-glace. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant, on obtient 596 mg de 2-isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-2H-quinoline-1-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile incolore dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)   m/z=479   M<sup>+</sup>                      pic de base  
              m/z=436   [M - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>  
              m/z=392   [436 - C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>

Le 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle peut être préparé de la façon suivante : à 500 mg de 4-hydroxyquinoline dans 3 mL de tert-butanol à 30°C sont additionnés 179 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On revient alors à température ambiante et on additionne 673 μL de chloroformate de benzyle goutte à goutte puis on agite pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 10 mL d'eau et le pH est amené à 4 par

ajout d'une solution aqueuse 0.5 M d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après chromatographie 5 sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 97/3 en volumes) comme éluant, on obtient 890 mg de 4-oxo-4H-quinoline-1-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile visqueuse blanche dont le spectre de masse est le suivant :

10 EI(70eV) m/z=279 M<sup>+</sup>.  
m/z=91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> pic de base  
DCI(NH<sub>3</sub>) m/z=280 MH<sup>+</sup>

15 o La 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-amine (C19) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

472 mg de 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine en mélange avec la 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-8-nitro-quinoléin-6-amine dans des proportions 35/65 (en mole) en solution dans 8 mL d'un 20 mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 45 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie 25 sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 75/25 en volumes) comme éluant, on obtient 168 mg de 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-quinoléin-6-amine sous forme d'une poudre caramel dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 2,29 (s : 3H) ; 2,57 (s : 3H) ; 3,24 (s : 6H) ; 5,59 (mf : 2H) ; 6,70 (s : 1H) ; 7,33 (s large : 1H) ; 7,50 (s large : 1H).

## Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=215	M <sup>+</sup>	pic de base
	m/z=200	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	
	m/z=184	[200 - NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	
5	m/z=172	[M - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N] <sup>+</sup>	

La 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine peut être préparée de la façon suivante : 500 mg de 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2,7-diméthyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 35/65 (en mole) est mis en solution dans 8 mL de DMF en présence de 1.46 g de carbonate de potassium et de 1.72 g de chlorhydrate de diméthylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, il est hydrolysé par ajout d'eau et la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 476 mg de (2,7-diméthyl-4-diméthylamino-6-nitro-quinoléin-6-amine en mélange avec le 2,7-diméthyl-4-diméthylamino-8-nitro-quinoléin-6-amine dans des proportions 35/65 (en mole) sous forme d'un solide caramel dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=245	M <sup>+</sup>	pic de base
	m/z=228	[M - OH] <sup>+</sup>	
25	m/z=215	[M - NO] <sup>+</sup>	
	m/z=199	[M - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	
	m/z=183	[M - HNO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	

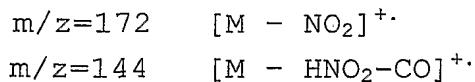
La 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine peut être préparée de la façon suivante : Une solution de 660 mg de 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol, en mélange avec le 2,7-diméthyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 35/65 (en mole), dans 5 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est

additionné de cyclohexane jusqu'à l'obtention d'un précipité qui est récupéré par filtration puis repris avec de l'eau. Le pH de la phase aqueuse ainsi obtenue est amenée à 8 par ajout d'une solution aqueuse 5 d'ammoniaque à 28 % et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 516 mg de 4-chloro-2,7-diméthyl-6-nitro-quinoléine en mélange avec la 4-chloro-2,7-diméthyl-8-nitro-quinoléine dans des proportions 35/65 (en mole) sous la forme d'une poudre marron dont le spectre de masse est le suivant :

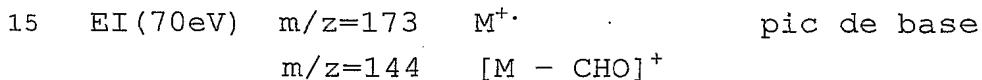
EI(70eV)	m/z=236	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=219	[M - OH] <sup>+</sup>	
	m/z=206	[M - NO] <sup>+</sup> .	
15	m/z=190	[M - NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=155	[M - NO <sub>2</sub> -Cl] <sup>+</sup>	

Le 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 625 mg de 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol sont placés en solution dans 6 mL d'acide sulfurique concentré à 0°C. 365 mg de nitrate de potassium est alors additionné et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. Il est ensuite jeté dans un mélange eau-glace et le pH de la solution aqueuse ainsi obtenue est amenée à pH 7 par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité obtenu est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient alors 787 mg de 2,7-diméthyl-6-nitro-quinolin-4-ol en mélange avec le 2,7-diméthyl-8-nitro-quinolin-4-ol dans des proportions 35/65 (en mole) sous la forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

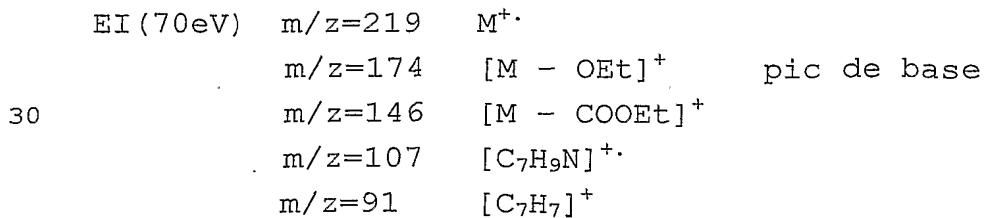
EI(70eV)	m/z=218	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=201	[M - OH] <sup>+</sup>	



Le 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol peut être préparé de la façon suivante : 3.54 g de 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle est jeté dans 30 mL de dowtherm A au reflux. Après 45 minutes, on revient à température ambiante et le milieu réactionnel est additionné de cyclohexane jusqu'à formation d'un précipité qui est récupéré par filtration, lavé avec du cyclohexane puis séché sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane-isopropanol (gradient 95/5 à 60/40 en volumes) comme éluant, on obtient 416 mg de 2,7-diméthyl-quinolin-4-ol sous forme d'une poudre blanche dont le spectre de masse est le suivant :



Le 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle peut être préparé de la façon suivante : à 2 mL de m-toluidine dans 8 mL d'éthanol absolu sont additionnés 2.59 mL d'acétoacétate d'éthyle, 24 gouttes d'acide acétique et 6.29 g de driérite. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 3.54 g de 3-m-tolylamino-but-2-énoate d'éthyle sous forme d'huile incolore dont le spectre de masse est le suivant :



- o La 2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-amine (C21) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

250 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole  
 5 en solution dans 3.2 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) en présence de 25 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite.  
 10 Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 66 mg de 2-diméthylamino-1H-benzoimidazol-5-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm). Nous observons le mélange 50/50 des isomères de position NH en 1 et NH en 3.

2,97 et 2,98 (2 s : 6H en totalité) ; 4,40 et 4,50 (2  
 20 mfs : 2H en totalité) ; 6,70 et 6,77 (2 d larges,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 6,65 et 6,66 (2 s : 1H en totalité) ; 6,81 et 6,88 (2 d larges,  $J = 9$  Hz : 1H en totalité) ; 10,68 et 10,80 (2 mfs : 1H en totalité).

Spectre de masse :

25 EI(70eV) m/z=176 M $^{+}$ . pic de base  
 m/z=161 [M - CH<sub>3</sub>] $^{+}$ .  
 m/z=147 [161 - CH<sub>2</sub>] $^{+}$ .  
 m/z=133 [M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N] $^{+}$ .

La 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole peut  
 30 être préparée de la façon suivante : 500 mg de 2-chloro-5-nitro-1H-benzoimidazole en solution dans 4 mL de DMF en présence de 825 mg de chlorhydrate de diméthylmonium et de 395 mg d'acide p-toluène-sulfonique est chauffé à 100°C pendant 20 heures. Après retour à température

ambiante, de l'eau est additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de soude 1N, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 239 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole sous forme d'un solide marron dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=206	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=191	[M - CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .	
10		m/z=177	[191 - CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
	DCI (NH <sub>3</sub> )	m/z=207	MH <sup>+</sup>
		m/z=177	[MH - NO] <sup>+</sup> pic de base

Le 2-chloro-5-nitro-1H-benzoimidazole peut être préparé comme décrit dans la littérature (Jung, F. ; Delvare, C. ; Boucherot, D. ; Hamon, A. *J. Med. Chem.* 1991, 34 (3), 1110-1116

- La 2-diméthylamino-3-méthyl-3H-benzoimidazol-5-amine (C22) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

20 314 mg de 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole est additionné à une solution de 122 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 6 mL de DMF. Après addition de 110 µL d'iodométhane, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures puis 25 additionné d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu en solution dans 12 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placé sous atmosphère d'hydrogène (1 bars) en présence de 32 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous 30

pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 46 mg de 2-diméthylamino-3-méthyl-3H-5 benzoimidazol-5-amine sous forme d'une huile marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,81 (s : 6H) ; 3,48 (s : 3H) ; 4,75 (mf : 2H) ; 6,40 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 6,46 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,05 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI(70eV) m/z=190 M<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=175 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.  
m/z=161 [175 - CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.  
15 m/z=147 [M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>.

Le 2-diméthylamino-5-nitro-1H-benzoimidazole peut être préparé comme décrit à l'exemple précédent.

o La 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine (C24) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) sont placés sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 18 mg de palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur céléite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac 2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 42 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine sous la forme d'une pâte orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,37 (s : 3H) ; 2,90 (s : 6H) ; 5,42 (s large : 2H) ; 6,92 (s : 1H) ; 7,03 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,09 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,45 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

5 Spectre de masse :

EI(70eV)	m/z=201	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=186	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=172	$[186 - \text{CH}_2]^+$	
	m/z=158	$[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$	
10 DCI ( $\text{NH}_3$ )	m/z=202	$\text{MH}^+$	

La 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 810 mg de 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile est chauffée à 40°C pendant 16 heures dans 10 mL d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %. Après retour à température ambiante, 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5N sont additionnés puis la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ramenée à pH 9 par ajout d'une solution aqueuse de soude 5N et le précipité résultant est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine sous forme d'une poudre orange dont le spectre de masse est le suivant :

25 EI(70eV)	m/z=231	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=216	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
	m/z=202	$[216 - \text{CH}_2]^+$	
DCI ( $\text{NH}_3$ )	m/z=232	$\text{MH}^+$	pic de base
	m/z=202	$[\text{M} - \text{NO}]^{\text{H}}^+$	

30 Le 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile peut être préparé comme décrit dans la littérature (Shinkai, H. ; Ito, T. ; Iida, T. ; Kitao, Y. ; Yamada, H. ; Uchida, I. *J.Med.Chem.* 2000, 43 (24), 4667-4677).

- o La 9-diméthylamino-acridin-2-amine (C26) peut être préparée en opérant de la manière suivante :

385 mg de 9-phénoxy-acridin-2-amine sont chauffés à  
 5 120 °C pendant 15 heures dans 12 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le THF. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, du dichlorométhane est additionné et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de soude 1N puis séchée  
 10 sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (gradient 100/0 à 95/5 en volumes) comme éluant, on obtient 47 mg de 9-diméthylamino-acridin-2-amine sous forme d'une laque  
 15 jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$ , en ppm) : 3,22 (s : 6H) ; 5,77 (s large : 2H) ; 7,15 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,31 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,45 (t large,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 7,59 (t large,  $J = 8$  Hz : 1H) ;  
 20 7,86 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 7,98 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 8,17 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

EI (70eV)	m/z=237	$\text{M}^+$	pic de base
	m/z=222	$[\text{M} - \text{CH}_3]^+$	
25	m/z=207	$[\text{222} - \text{CH}_3]^{+..}$	
	m/z=195	$[\text{222} - \text{HCN}]^{+..}$	
DCI ( $\text{NH}_3$ )	m/z=238	$\text{MH}^+$	

La 9-phénoxy-acridin-2-amine peut être préparée de la façon suivante : 494 mg de 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide en solution dans 50 mL de méthanol est additionnée de 3 mL d'eau et de 940 mg de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, de l'eau est

additionnée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 385 mg de 9-phénoxy-acridin-2-amine sous forme d'une mouse orange dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=286 M<sup>+</sup>. pic de base  
m/z=209 [M - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.  
DCI (NH<sub>3</sub>) m/z=287 MH<sup>+</sup>

La 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide peut être préparée de la façon suivante : 770 mg de 9-chloro-acridin-2-trifluoroacétamide est chauffé à 100°C pendant 15 heures dans 2.23 g de phénol. Après retour à température ambiante, du dichlorométhane est additionné et la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de soude 1N et de l'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 594 mg de 9-phénoxy-acridin-2-trifluoroacétamide sous forme d'une poudre rouge dont le spectre de masse est le suivant :

DCI (NH<sub>3</sub>) m/z=383 MH<sup>+</sup>  
m/z=287 M' H<sup>+</sup> autre produit ( M - COCF<sub>3</sub> + H )

Le 9-chloro-acridin-2-trifluoroacétamide peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 725 mg de 2-trifluoroacétamido-acridone dans 7 mL de POCl<sub>3</sub> est portée au reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante et concentration sous pression réduite, une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium est additionnée et le précipité résultant est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 770 mg 9-chloro-acridin-2-

trifluoroacétamide sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV)	m/z=324	M <sup>+</sup> .	pic de base
	m/z=254	[M - HCF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .	
5	m/z=227	[M - COCF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .	
	m/z=200	[227 - HCN] <sup>+</sup> .	
	m/z=164	[200 - HCl] <sup>+</sup> .	

La 2-trifluoroacétamido-acridone peut être préparée de la façon suivante : à 400 mg de 2-aminoacridone en 10 solution dans 6.5 mL de dichlorométhane à 0°C, sont additionnés 535 µL de triéthylamine, 405 µL d'anhydride trifluoroacétique et 13 mg de DMAP. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après concentration sous pression réduite, de 15 l'eau est additionnée et le précipité résultant est récupéré par filtration puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 580 mg de 2-trifluoroacétamido-acridone sous forme d'une poudre jaune dont le spectre de masse est le suivant :

20	EI(70eV)	m/z=306	M <sup>+</sup> .	pic de base
		m/z=237	[M - CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .	
		m/z=209	[237 - CO ] <sup>+</sup> .	

o La 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine (C24) peut être préparée en opérant de la 25 manière suivante :

190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine en solution dans 12 mL d'un mélange dichlorométhane-méthanol (1/3 en volumes) est placée sous atmosphère d'hydrogène (5 bars) en présence de 18 mg de 30 palladium sur charbon à 10 % pendant 12 heures. Après filtration sur célite, le filtrat est concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol/ammoniac

2M (gradient 100/0 à 90/10 en volumes) comme éluant, on obtient 42 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-isoquinoléin-7-amine sous la forme d'une pâte orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,37 (s : 3H) ; 2,90 (s : 6H) ; 5,42 (s large : 2H) ; 6,92 (s : 1H) ; 7,03 (dd,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H) ; 7,09 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 7,45 (d,  $J = 9$  Hz : 1H).

Spectre de masse :

10 EI(70eV) m/z=201 M $^+$  pic de base  
 m/z=186 [M - CH<sub>3</sub>] $^+$ .  
 m/z=172 [186 - CH<sub>2</sub>] $^+$ .  
 m/z=158 [M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N] $^+$ .  
 DCI (NH<sub>3</sub>) m/z=202 MH $^+$

15 La 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante : 810 mg de 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile est chauffée à 40°C pendant 16 heures dans 10 mL d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40 %. Après retour à température ambiante, 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5N sont additionnés puis la phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ramenée à pH 9 par ajout d'une solution aqueuse de soude 5N et le précipité résultant est récupéré par filtration et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 190 mg de 1-diméthylamino-3-méthyl-7-nitro-isoquinoléine sous forme d'une poudre orange dont le spectre de masse est le suivant :

EI(70eV) m/z=231 M $^+$  pic de base  
 30 m/z=216 [M - CH<sub>3</sub>] $^+$ .  
 m/z=202 [216 - CH<sub>2</sub>] $^+$ .  
 DCI (NH<sub>3</sub>) m/z=232 MH $^+$  pic de base  
 m/z=202 [M - NO] $H^+$

Le 2-(1-acétyl-2-oxo-propyl)-5-nitro-benzonitrile peut être préparé comme décrit dans la littérature (Shinkai, H ; Ito, T. ; Iida, T. ; Kitao, Y. ; Yamada, H. ; Uchida, I. *J.Med.Chem.* 2000, 43 (24), 4667-4677)

5           • Les produits dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino peuvent être préparés par alkylation des produits correspondants dans lesquels C représente un radical (1H-indol-5-yl)amino, lesquels sont eux mêmes préparés en opérant comme à l'exemple 185, en opérant dans les conditions ci-dessous :

A une suspension de 0.22 mmol d'hydrure de sodium dans 15 1.5 mL de DMF sous argon est additionné 0.2 mmol du produit dans lequels C représente un radical (1H-indol-5-yl)amino. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à fin du dégagement gazeux. Une solution de 0.22 mmol de chlorure de diméthylaminoéthyle dans 20 0.5 mL de DMF est alors additionnée, solution elle-même obtenue par addition de 0.22 mmol de chlorhydrate de chlorure de diméthylaminoéthyle dans une suspension de 0.24 mmol d'hydrure de sodium dans le DMF. A complétion de la réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé par 25 une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit correspondant dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino est ainsi obtenu après purification sur 30 silice.

5

- Les produits dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino peuvent également être préparés à partir des produits correspondants dans lesquels C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino en opérant dans les conditions ci-dessous :

A une solution de 0.2 mmol du produit dans lequel C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino dans 3 mL d'un mélange dichlorométhane-THF (2/1 en volumes), est additionné 0.24 mmol de triéthylamine ainsi que 0.22 mmol de chlorure de méthanesulfonyle. Après complétion de la réaction et concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est hydrolysé par addition d'eau et le pH de la phase aqueuse est amené à 8 par addition d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Le précipité résultant est récupéré par filtration, séché, puis remis en solution dans 3 mL de méthanol et additionné de 1 mL d'une solution 2M de diméthylamine dans le méthanol. Après chauffage à 80°C pendant 15 heures dans un autoclave, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis purifié pour conduire au produit dans lesquels C représente un radical [1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino.

30

• Les produits dans lesquels C représente un radical ([1-(2-hydroxy-éthyl)-1H-indol-5-yl]amino sont eux-mêmes préparés en opérant comme à l'exemple 185 à partir du 5-amino-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole, lui-même pouvant être préparé en opérant dans les conditions suivantes :

Le 5-nitro-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole peut être préparé de la façon suivante : Une solution de 1 mmol de 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole dans 2 mL de méthanol contenant 120 µL d'une solution aqueuse concentrée en acide chlorhydrique (37 % w/w) est agitée à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors additionné de 1 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % puis concentré sous pression réduite. Le 5-nitro-1-(2-hydroxy-éthyl)-indole est ainsi obtenu après purification sur silice.

Le 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole peut être préparé de la façon suivante : A une suspension de 1.1 mmol d'hydrure de sodium dans 2 mL de DMF sous argon est additionné 1 mmol de 5-nitroindole. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à fin du dégagement gazeux puis 1.2 mmol de (2-bromoéthoxy)-tert-butyldiméthylsilane est additionné. A complétion de la réaction, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec du dichlorométhane et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le 5-nitro-1-(2-tert-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-indole est ainsi obtenu après purification sur silice.

- Les produits dans lesquels C représente un radical 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A14) ou 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A15) ou 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A16) ou 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A17), ou 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A18) ou 4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A19) ou 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A20), ou 4-[2-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)éthyl]

pipérazin-1-yl (A21), ou 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A22), ou 4-[3-(2-phényl-1-H-imidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A23), ou 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A24) ou 4-[2-(morpholin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A25) ou 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A26) ou 4-[3-(morpholin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A27) ou 4-[2-(1H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A28) ou 4-[2-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A29) ou 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A30) ou 4-[3-(1-H-imidazo[4,5b]pyridin-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A31) ou 4-[2-(1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A32) ou 4-[2-(1-H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A33) ou 4-[3-(1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A34) ou 4-[3-(1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pipérazin-1-yl (A35) ou 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A36) ou 4-[2-(2-hydroxyméthyl-1-H-benzoimidazol-1-yl)éthyl]pipérazin-1-yl (A37) ou 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]homopipérazin-1-yl (A38) ou 4-[3-(2-hydroxyméthyl-1-H-benzoimidazol-1-yl)propyl]pi-pérazin-1-yl (A39) ou 4-[2-(1H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]homopipérazin-1-yl (A40) ou 4-[2-(1-H-imidazol-2-yl)amino-éthyl]pipérazin-1-yl (A41) ou 4-[3-(1-H-imidazol-2-yl)amino-propyl]homopipérazin-1-yl (A42) ou 4-[3-(1-H-imidazol-2-yl)amino-propyl]pipérazin-1-yl (A43) ou 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}homopipérazin-1-yl (A44) ou 4-{2-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-éthyl}pipérazin-1-yl (A45) ou 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}homopipérazin-1-yl (A46) ou 4-{3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-1-hydroxyméthyl-éthyl]amino-propyl}pipérazin-1-yl (A47).

Les amines nécessaires pour l'introduction des radicaux de type A de formule générale (1b), sont

- soit commerciaux :

- 1-(2-pyrrolidinoéthyl)pipérazine (A14)
- 1-(2-morpholinoéthyl)pipérazine (A25)
- 1-(3-morpholinopropyl)pipérazine (A27)

5     • soit préparés comme écrit dans la littérature :

- 1-(2-1H-imidazolo-1-éthy)pipérazine (A17) selon  
WO 0196323
- 1-(3-1H-imidazolo-1-propyl)pipérazine (A19)  
selon l'Eur. Pat. Appl. EP 350145

10    • soit préparés comme ci-dessous :

Il est attendu que les produits peuvent être avantageusement préparés par synthèse parallèle en phase solide. Dans ce cas il est particulièrement avantageux de produire en premier le groupe A, en 15 opérant de la manière suivante :

○ Dans un tricol de 100 mL on ajoute successivement 5 g de résine de Wang substituée par un groupe imidazole carbonyle (préparé selon Wang et Hauske Tetrahedron Letters, 1997, 20 37, 6529-32), 50 mL de tétrahydrofurane et 1,44 g du 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethan-1-ol. On agite la réaction avec un agitateur magnétique. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un tricol de 50 ml. On ajoute successivement 50 ml de pyridine, et 25 1,91 g de chlorure de para-toluènesulfonyle. On agite la réaction avec un agitateur magnétique. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec de la pyridine 1 fois et puis avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un tricol de 50 ml. On 30

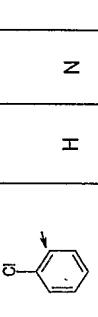
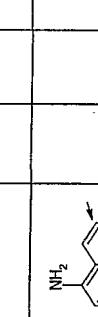
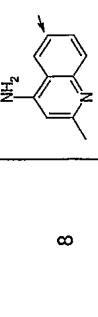
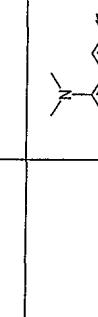
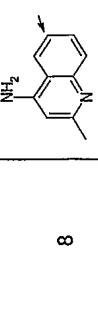
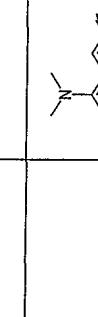
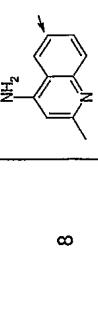
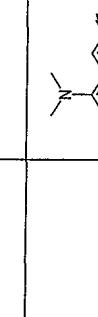
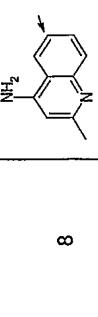
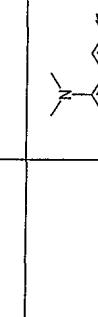
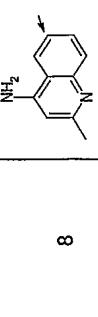
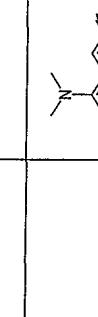
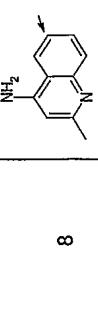
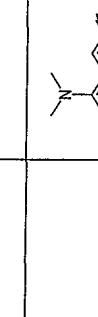
ajoute successivement 50 ml de DMF et 1,2 g d'imidazole. On agite la réaction avec un agitateur magnétique en chauffant vers 80°C. Après 14 heures, on filtre et lave successivement avec du DMF 2 fois et puis avec du THF six fois. On ajoute le produit obtenu ci-dessus dans un ballon de 25 ml. On ajoute 25 mL du TFA. On agite. Après 1,5 heure on filtre la réaction. On garde le filtrat et lave le solide avec 20 Ml du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On mélange les filtrats et on sèche. On obtient le sel TFA du 4-[2-(1H-imidazol-1-yl)éthyl]homopipérazin-1-yl (A16).

Exemple 204

Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés 1 à 176, données dans le tableau 1 sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

TABLEAU 1

Ex	A1	R3	A2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
1							H	11,3	0,55	0,23
2							H	18	0,06	10
3							H	5,5	2,1	6
4							H	5,5	3	
5							H	2,0	2,7	
6							H		3,5	
7							H	3,0	2,4	

Ex	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
8					H	N		1,5	3,2	
9					H	N		10,0	0,1	
10					H	N		8,9	0,36	
11					H	N		11,4	0,16	
12					H	N		9,4	0,3	
13					H	N		7,2	0,26	
14					H	N		4,4	0,21	

Ex	Ar1	R3	A1/2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
15		H		H	N		H	2,7	0,19	1,85
16		H		H	N		H	7,3	0,08	0,08
17		H		H	N		H	17,1	0,1	2,73
18		H		H	N		H	2,4	1,2	2,86
19		H		H	N		H	3,5	0,53	0,3
20		H		H	N		H	6,4	0,44	0,35
21		H		H	N		H	11,0		

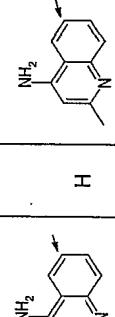
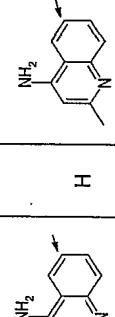
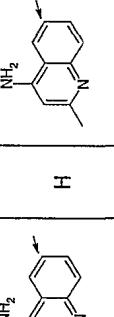
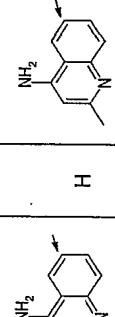
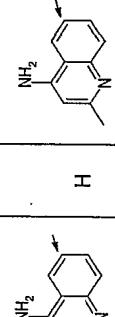
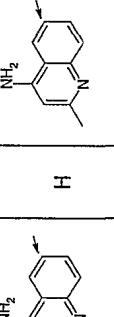
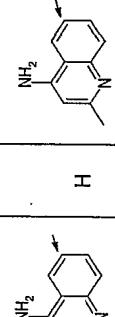
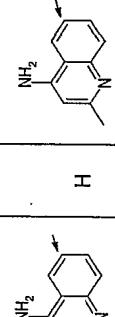
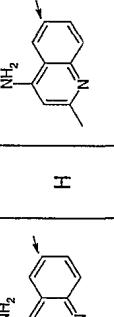
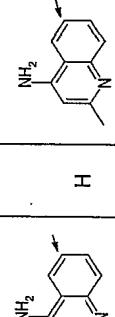
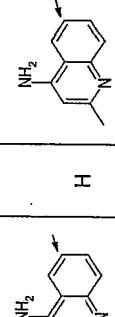
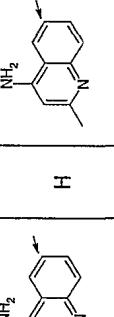
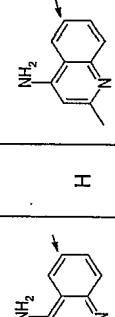
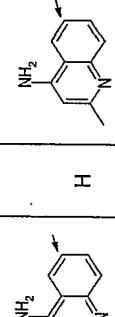
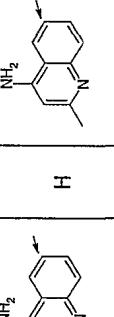
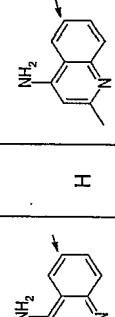
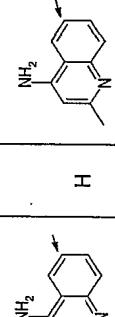
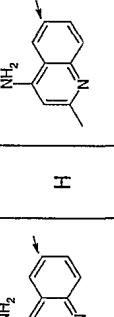
Ex	Ar1	R3	A12	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
22		H			N	H		2,7	0,34	
23		H			N	H		9,2	3,0	
24		H			N	H		9,7	1,6	
25		H			N	H		4,2	2,2	
26		H			N	H		4,8	1,1	
27		H			N	H		11,0	0,6	1,0

Ex	A'1	R3	A'2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 µM	Cytotox. A549 IC50 µM
28		H	N		H		H	10,6	0,9	1,5
29		H	O			aucun		20,3	0,32	
30		H	O			aucun		4,5	0,47	
31		H	O			aucun		6,8	1,1	
32		H	O			aucun		15,5	0,24	
33		H	O			aucun		10,0	0,3	
34		H	N					5,0	0,68	15

Ex	Ar1	R3	A'2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
35					H		H	11.0	0.5	
36					H		H	17.5	0.24	
37					H		H	17.5	0.23	
38					H		H	9.5	1.0	
39					H		H	19.5	0.23	
40					H			19	0.23	
41					H		H	19	0.36	9.9

Ex	Ar1	R3	A1/2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
42								15.5	0.05	
43								18	0.18	10
44								17	0.1	
45								H	16.5	0.33
46								H	18.5	1
47								H	8	0.2
48								Me	14	0.1

Ex	A1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
49		H		H	N		H	10	1	
50		H		H	N		H	7	0.22	
51		H		H	N			11	0.26	
52		H		H	N		H	6.5	1.3	
53		H		H	N		Et	15.5	0.2	
54		H		H	N		H	16	0.17	

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
55				H	N			15.5	0.21	
56				H	N		H	2.5	0.35	
57				H	N			8	0.3	
58				H	N			6	0.22	
59				H	N			11	0.19	
60				H	N		H	6	3.0	5.7

Ex	A1'	R3	A2	R3'	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM	
61		H			N		H			0.36	
62		H			N		H	7.5	1.2		
63		H			N		Me	11.5	0.19		
64		H			N			12	0.09		
65		H			N			Me	12.5	1	
66		H			N			H	9	0.28	

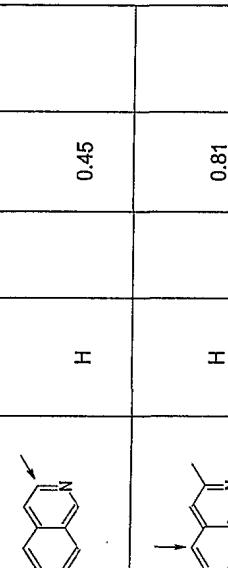
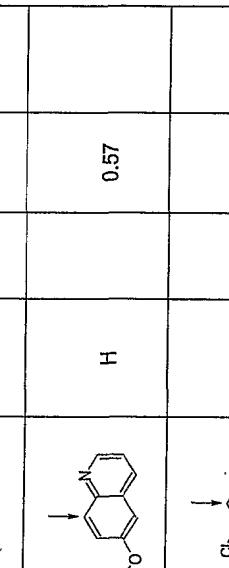
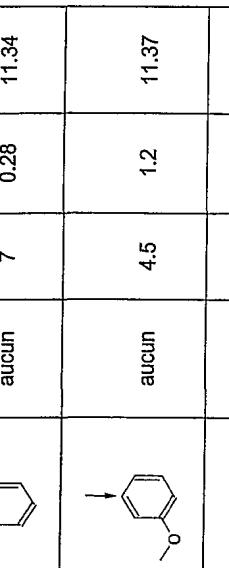
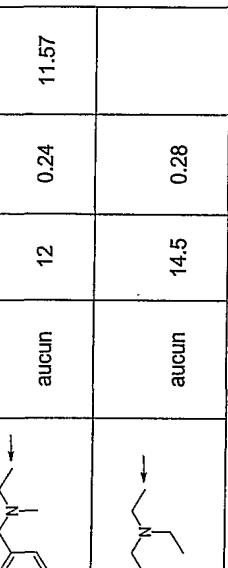
Ex	Ar1	R3	A12	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
67			H	N			H	6.5	0.43	
68			H	N				8	0.3	11.5
69			H	N				18	0.16	
70			H	N				9.5	0.56	
71			H	N					0.35	12.4
72			H	N				9.5	0.21	

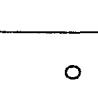
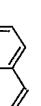
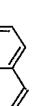
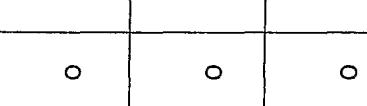
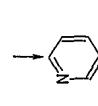
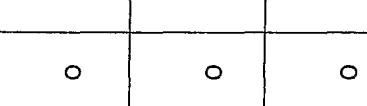
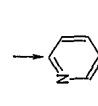
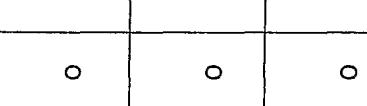
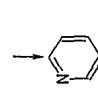
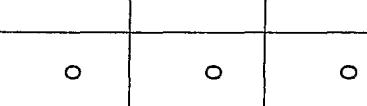
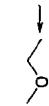
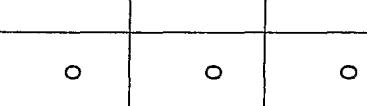
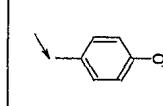
Ex	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
73		H		.	.		9.5	0.37		
74		H		H	N		9.5	0.14		
75		H		H	N		13.5	0.05		
76		H		H	N		19	0.11		
77		H		H	N		12.5	0.48	5.6	
78		H		H	N				1.5	

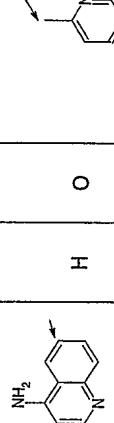
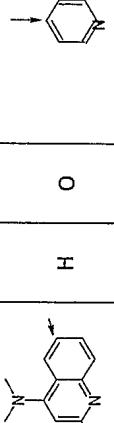
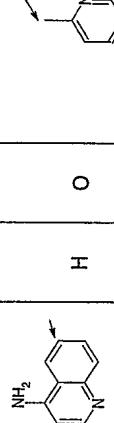
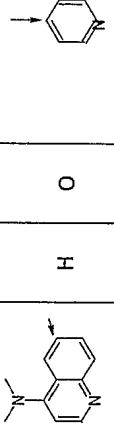
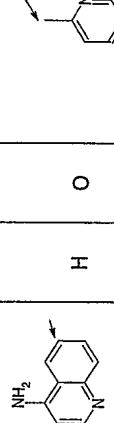
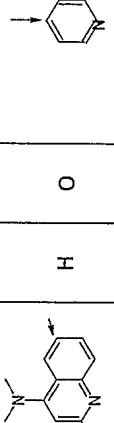
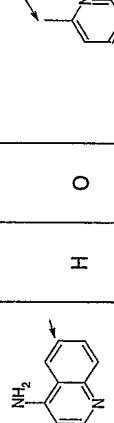
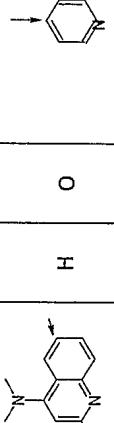
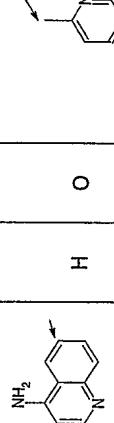
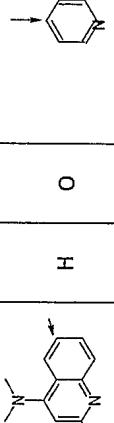
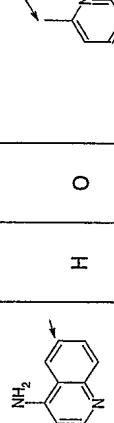
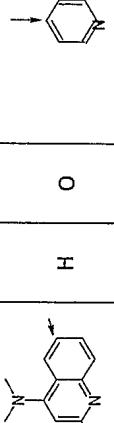
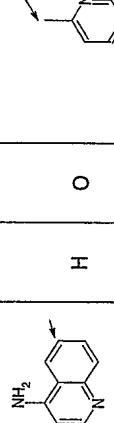
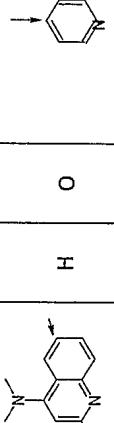
Ex	Ar1	R3	A/2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										

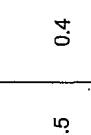
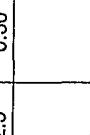
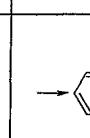
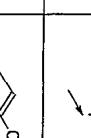
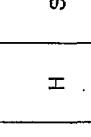
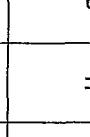
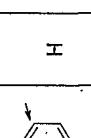
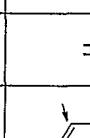
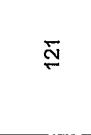
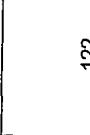
Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytox. A549 IC50 μM	
86		H					6	0.2	18.9		
87		H					1.5				
88		H					6	0.11			
89		H					H	1.2	20		
90		H					H	11	0.37		
91		H					H	7	0.37		
92		H					H	3.5	0.43	7.8	

Ex	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
93		H	N			H	H	8	0.37	9.3
94		H	N			H	H	0.94		
95		H	N			H	H	0.93		
96		H	N			H	H	0.48		
97		H	N			H	H	0.69		
98		H	N			H	H	4	0.35	
99		H	N			H	H		0.6	

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
100						H			0.45	
101						H			0.81	
102						H			0.57	
103						H	O		11.34	
104						H	O		4.5	1.2
105						H	O		11.57	
106						H	O		0.28	0.28

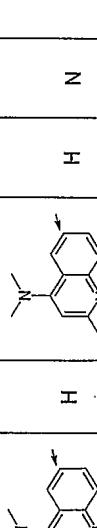
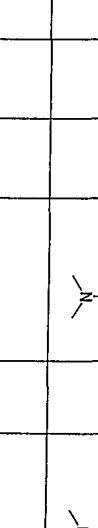
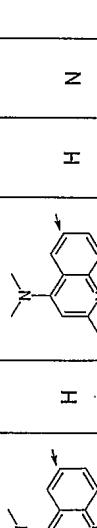
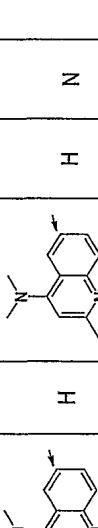
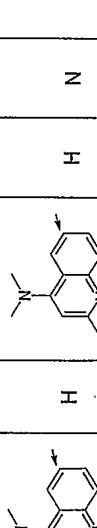
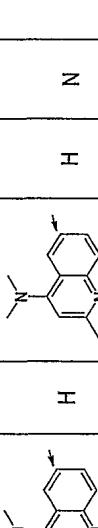
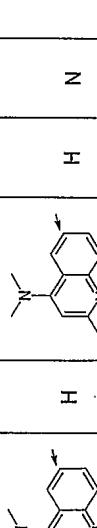
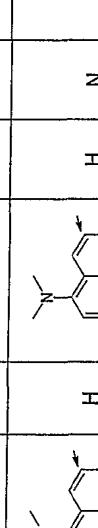
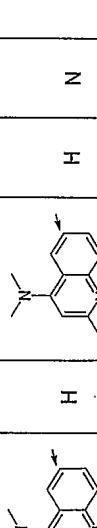
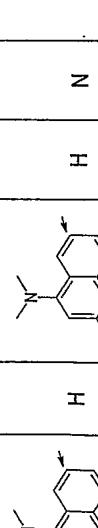
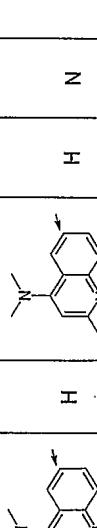
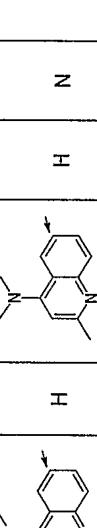
Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
107		H					aucun	4.5	0.37	
108		H	O				aucun	3	0.37	
109		H	O				aucun	4.5	0.34	
110		H	O				aucun	20.5	0.61	
111		H	O				aucun	23.5	0.48	
112		H	O				aucun	15	0.32	
113		H	O				aucun	6	0.53	

Ex	Ar1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
114			H	H	O		aucun	13.5	1.26	
115			H	H	O		aucun	13	0.5	1.6
116			H	H	S		aucun		1.8	
117			H	H	S		aucun	10.5	1.2	
118			H	H	S		aucun	4.5	10	19.5
119			H	H	S		aucun	3.5	1.4	13.7
120			H	H	S		aucun	11.5	0.38	17.8

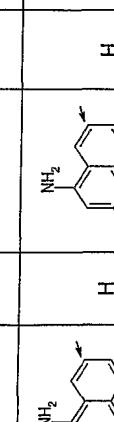
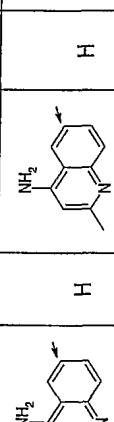
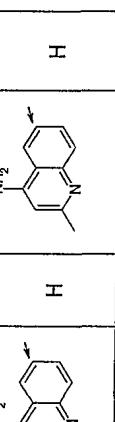
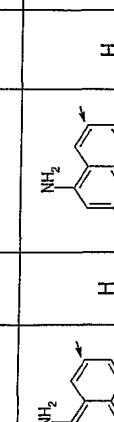
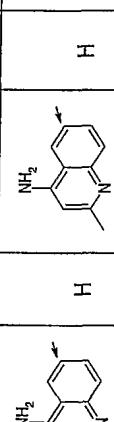
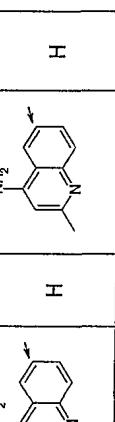
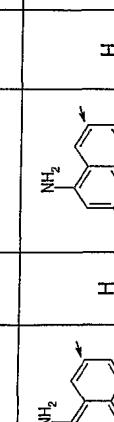
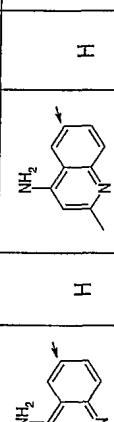
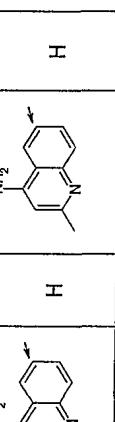
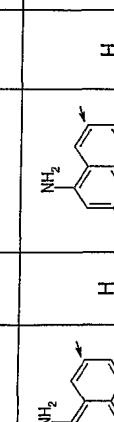
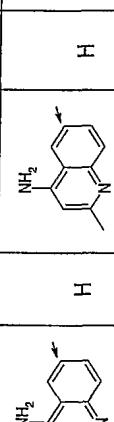
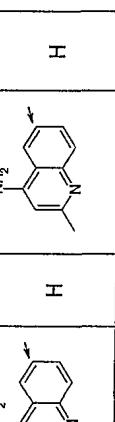
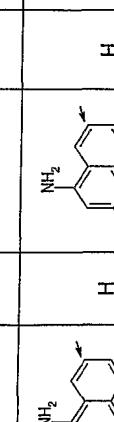
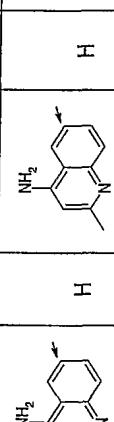
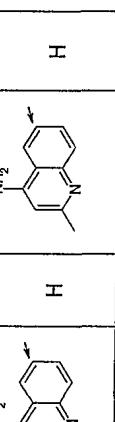
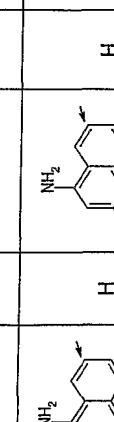
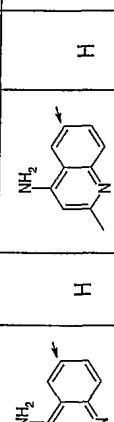
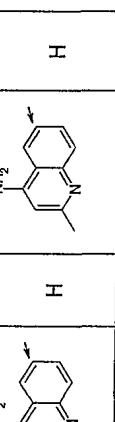
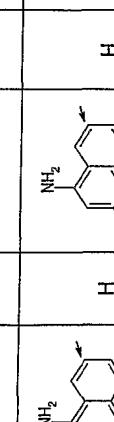
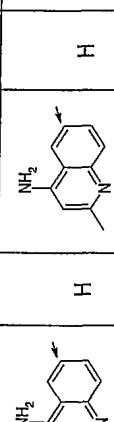
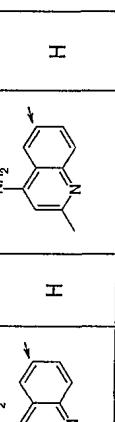
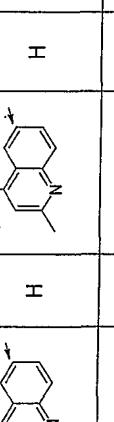
Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
121		H		H	S		aucun	4.5	0.4	
122		H		H	S		aucun	12.5	0.36	
123		H		H	S		aucun	13.5	0.37	
124		H		H	S		aucun	3	1.3	11.6
125		H		H	S		aucun	3	0.9	6.2
126		H		H	S		aucun	19	0.67	11.4
127		H		H	S		aucun	14	0.84	15.9

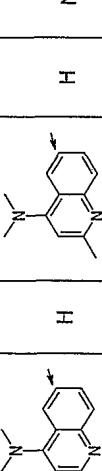
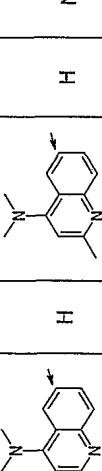
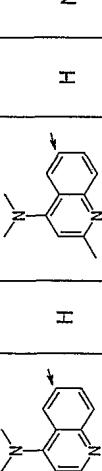
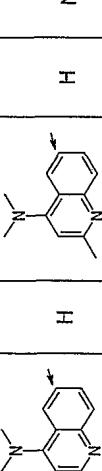
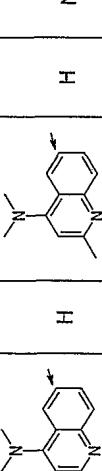
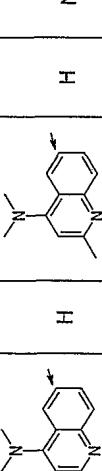
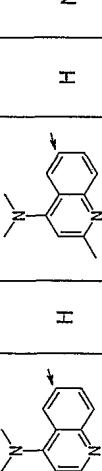
Ex	Ar1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
128		H					aucun	15	0.39	2.86
129		H					aucun	15.5	0.82	
130		H					aucun	9	0.3	
131		H					aucun	4.5	0.91	
132		H					aucun	12.5	0.4	
133		H					aucun	25	0.18	
134		H					aucun	8	0.3	0.88

Ex	Ar1	R3	A12	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
135		H			N			22	0.3	0.074
136		H			N			20.6	0.4	0.05
137		H			N			16	1	0.15
138		H			N		Me	22.5	0.2	0.039
139		H			N			23	0.3	0.039
140		H			N		H	5.5	1	0.512
141		H			N			7	0.9	0.096

Ex	Ar1	R3	A'2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
142					H		H	9.5	1	1.56
143					H			13	0.4	0.52
144					H			22.5	0.3	0.059
145					H		H	5	1	0.42
146					H		Et	6	0.6	0.175
147					H			1		0.21

Ex	Ar1	R3	A12	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
148		H			N			12	1.5	1.5
149		H			N			12.5	2.5	0.096
150		H			N		H	6.5	2.5	2.47
151		H			N			6.5	0.38	
152		H			N		H		9.5	0.47
153		H			N			10	0.41	
154		H			N			19	0.2	

Ex	A1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
155		H		H	N			14	0.39	
156		H		H	N		H	14.5	1.2	
157		H		H	N		H	12.5	1.4	
158		H		H	N		H	8	0.85	
159		H		H	N			10.5	0.43	10
160		H		H	N			10.5	0.36	
161		H		H	N			12	1.9	2.9

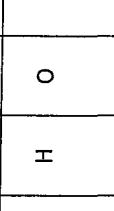
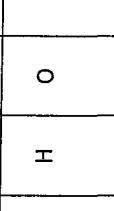
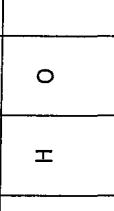
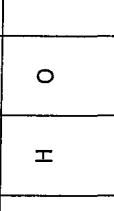
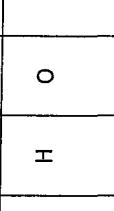
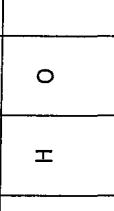
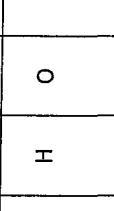
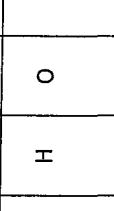
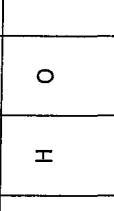
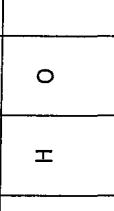
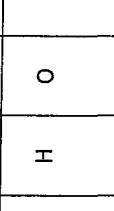
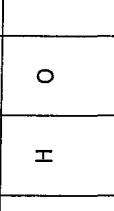
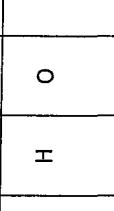
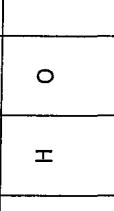
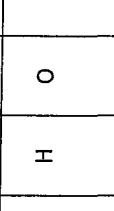
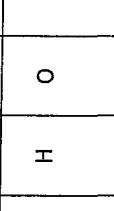
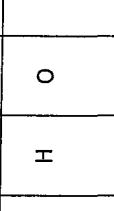
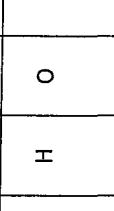
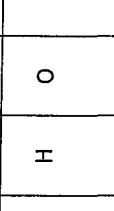
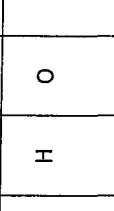
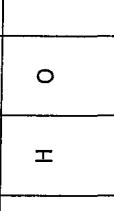
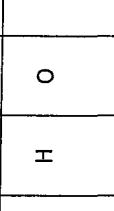
Ex	Ar1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
162		H			N			17	1.7	0.2
163		H			N			13	1.2	0.24
164		H			N			12.5	1.6	0.32
165		H			N			H	6.5	1.4
166		H			N			H	12.5	1.4
167		H			N			H	6	1.1
168		H			N				16.5	1.1

Ex	Ar1	R3	A2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
169		H			N			16.5	0.7	0.41
170		H			N		H	3	1.3	9.4
171		H			N		H	13	0.49	0.38
172		H			N		H	20	0.33	0.3
173		H			N		H	11.5	0.62	
174		H			N		H	6	0.26	9.7
175		H			N		H	3	3	0.94

Ex	Ar1	R3	Ar2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
176		H		H	N		H	6	3	
177		H		H	S		aucun	3	0.3	3
178		H		H	CH		H	14.7	2.3	
179		H		H	N		H	14	0.36	0.33
180		H		H	N		H	18.1	0.56	0.23
181		H		H	N			17.9	0.24	0.89
182		H		H	N			11	0.1	0.48

Ex	Ar1	R3	A/2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
183		H	S			aucun	14.4	0.85		1.27
184		H	N				9.4	1.2		
185		H	N				5.4	0.02		
186		H	N				3.8	0.01	10	
187		H	N				H	10.8	0.04	0.80
188		H	N				H	12.1	0.02	0.85

Ex	Ar1	R3	A1/2	R'3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
189		H		H	N		H	5.9	0.04	0.99
190		H		H	N		H	9.5	0.02	3.17
191		H		H	N		H	13.8	0.02	1.14
192		H		H	N		H	14.4	0.1	0.13
193		H		H	N		H	9	0.1	1.47
194		H		H	N		H	3.9	0.1	0.35
195		H		H	N		H	11	0.1	4.85

Ex	Ar1	R3	Ar2	R3	X	R1	R2	G4 delta Tm °C	TRAP IC50 μM	Cytotox. A549 IC50 μM
196		H		H	O		aucun	7.8		
197		H		H	N			12.7	0.9	
198		H		H	N		H	16.8	0.7	
199		H		H	N			22.8	0.4	
200		H		H	N		H	19.8	0.5	
201		H		H	N			12.9	1.4	
202		H		H	N		H	25.5	1.8	

REVENDICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

5 cycle aromatique azoté - NR<sub>3</sub> - répartiteur - NR'<sub>3</sub> - cycle aromatique

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

15 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

20 ◊ une benzamidine ou

◊ une pyridine

- le cycle aromatique représente

25 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

30 ◊ une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◊ une benzamidine ou
- ◊ une pyridine ou
- ◊ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène ; alkoxy en C1-C4 ; cyano ; carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ; guanyl ; alkylthio en C1-C4 ; amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle et dont les parties alkyles peuvent ensemble former un cycle en C3-C8, nitro ; alkylèneamino en C1-C4 ; alkénylèneamino en C2-C4 ;
- ◊ un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

• R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

• le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former

OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ;

5 un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus éventuellement substitué ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle,

10 cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical benzoimidazolyle ; un radical pyrimidinyle

15 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

20 étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2

25

30

35

différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle,  
5 R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, 10 O ou S, ce radical étant éventuellement substitué,

15 - un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des  
20 télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi les radicaux suivants : le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, 25 hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, alkylphénylalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle, phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy en C1-C4 ; 30

thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée ; imidazolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyl avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

4 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement substitué par un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou par un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, alcoxyalkylamino, dialcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonium, phénylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy

en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifiée ou amidifiée, imidazolyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle, pipérazinyle et homopipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyle ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène, étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un

hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle,  
R1 et R2 forment ensemble avec X auquel  
ils sont liés un radical choisi parmi les  
radicaux suivants : pipérazinyle ou  
homopipérazinyle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs radicaux identiques ou  
différents; pyrrolidinyle éventuellement  
substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4,  
hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl,  
pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétra-  
hydroquinolinéinyle et 1,2,3,4-tétra-  
hydroisoquinolinéinyle ; diazépine  
éventuellement substitué par alkyle ou  
pyrrolidinyl-alkyl ; pipéridyle ou  
pipéridinyle éventuellement substitué par  
un ou plusieurs radicaux choisis parmi  
alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle,  
pyrrolylalkyle, pipéridinyle, pipéridyle,  
hydroxy et cycloalkyl-alkyle ;  
morpholinyle ; thiomorpholinyle ;  
imidazolinyle éventuellement substitué par  
alkyle,  
- ou un groupe diazine éventuellement  
substitué par les mêmes groupes que la  
triazine  
ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères  
possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1  
à 4 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des  
pyrimidines et des quinazolines.

6 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle, et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 5 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique choisi parmi les radicaux suivants :un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxyalcoxyalkyle avec alcoxy, imidazolylaminoalkyle, imidazolylalkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par

pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thiomorpholinyle; un radical imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

7 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés  
5 en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

cycle aromatique azoté - NR<sub>3</sub> - répartiteur - NR'<sub>3</sub> - cycle  
aromatique

dans laquelle le cycle aromatique azoté, le cycle  
aromatique et R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> ont les significations indiquées  
10 à l'une quelconque des revendications précédentes,

et le répartiteur représente :

- un groupe triazine éventuellement  
15 substitué par un radical XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) dans  
lequel X représente un atome d'azote N  
pour former NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un radical alkyle  
linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pour former  
alkR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un atome d'oxygène O pour former  
OR<sub>1</sub> ou un atome de soufre S pour former  
SR<sub>1</sub>,

20 avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents ont  
les significations indiquées à l'une  
quelconque des revendications précédentes,

- un groupe diazine éventuellement  
25 substitué par les mêmes groupes que la  
triazine

ou un de ses sels,

ces composés étant sous toutes les formes isomères  
possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

8 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés  
30 en ce que le répartiteur représente :

5                    - un groupe triazine éventuellement substitué par un radical XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, un atome d'oxygène O pour former OR<sub>1</sub> ou un atome de soufre S pour former SR<sub>1</sub>,

10                  avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un radical acyle, un radical imidazolyde, par un radical pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

15                  étant entendu que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué,

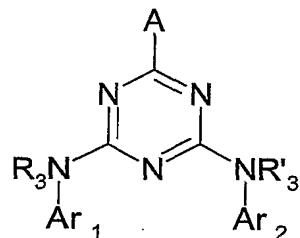
20                  ou bien lorsque X représente N, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux,

- ou un groupe diazine éventuellement substitué par les mêmes groupes que la triazine

ou un de ses sels,

5 ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères

9 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



10 dans laquelle :

A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

15 . NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinylique lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle ou homopipérazinyl lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle,

20

25

cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle, pipéridinyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyte ; un radical naphtyle ; un radical benzotriazole ; un radical benzimidazolyte ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène ; un radical amino lui-même éventuellement substitué par un deux radicaux identiques ou différents choisis parmi alkyle, phénylalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle,

étant entendu que lorsque XR1R2 représente NR1R2, alors R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

- un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu

que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué, ou

• un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R1 R2 tels que définis ci-dessus

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

\* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

• un motif quinoléine ou isoquinoléine éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi un groupe N(Ra) (Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, et un ou plusieurs groupe(s) alkoxy ou alkyle à chaîne courte en C1-C4 lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle quinoléine ou isoquinoléine ou

• une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

• une benzamidine ou

• une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

\* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

• Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou

- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

5 \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

10 \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

15 ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, 20 énantiomères et diastéréo-isomères.

25 10 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que lorsque l'un ou les deux de R1 et R2 représente(nt) un radical alkyle en C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents, ces radicaux sont choisis parmi le radical amino lui-même éventuellement substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, phénylalkyle, carboxyalkyle, hydroxycarboxyalkyle, acyle, naphtyle,

phényle et alkylphényle ; le radical trialkylammonio ; les radicaux hydroxy ; alcoxy ; thioalcoxy ; trifluorométhyle ; acyle ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; imidazolyle ; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4 ; pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyl en C1-C4 ; morpholinyle ; pyridyle ; naphtyle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène ou le radical amino éventuellement substitué comme défini ci-dessus.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 10 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pyridinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolinyle, diazépine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ou 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

12 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que A représente un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ou un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C1-C6 pour former alkR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1,

avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux amino, alkylamino, dialkylamino, dialcoxyalkylamino, dihydroxyalkylamino, alcoxyalkylamino, hydroxyalkylamino, hydroxycarboxyalkylamino, trialkylammonio, naphtylamino, phénylamino, acylamino, (alkyl)(phénylalkyl)amino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, hydroxy, alcoxy en C1-C4, thioalcoxy en C1-C4, trifluorométhyle, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, imidazolyde, pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle en C1-C4, pipéridyle et pipérazinyle éventuellement substitué(s) par alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4, morpholinyle, pyridyle, naphtyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alcoxy en C1-C4, halogène, amino, alkylamino et dialkylamino ; un cycle aromatique tel que défini ci-dessus ; un radical quinuclidine ; un radical pyrrolidinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle ou phénylalkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical pipérazinyle lui-même éventuellement substitué par un radical alkyle, cycloalkyle ou phénylalkyle ; un radical morpholinyle ; un radical pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phénylalkyle avec alkyle C1-C4 ; un radical indazolyde ; un radical naphtyle, un radical benzotriazole ; un radical pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle avec alkyle en C1-C4 ; un radical acénaphtène,

étant entendu que lorsque XR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> représente NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, alors R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>

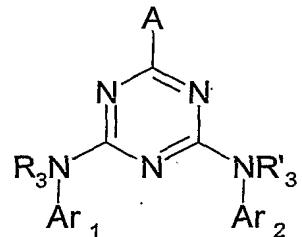
différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle,  
5 R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical choisi parmi les radicaux suivants : pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents; pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, 10 pyridinyle et pyridyle ; 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle et 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinyle ; diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinyl-alkyl ; 15 pipéridyle ou pipéridinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, pipéridyle, 20 hydroxy et cycloalkyl-alkyle ; morpholinyle ; thiomorpholinyle ; imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle,

25 13 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce que XR1(R2) est tel que lorsque X représente N, soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou phényle et l'autre de 30 R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définies pour R1 et R2 à l'une quelconque des revendications 1 à 8 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle ou homopipérazinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux

choisis parmi alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, phénylalkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyle, hydroxylalcoxyalkyle avec alcoxy en C1-C6, imidazolylaminoalkyle, imidazolyl-  
5 alkylaminoalkyle, imidazolylhydroxyalkylaminoalkyle, pyridylalkyle, pyridinylalkyle, imidazopyridinylalkyle, pyrrolidinylalkyle, imidazolylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle, morpholinylalkyle, benzoimidazolalkyle éventuellement  
10 substitué par alkyle ou hydroxyalkyle, cycloalkyle en C3-C8, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridyle, pipéridyle, furylcarbonyle, furfurylcarbonyle, quinolyle ou isoquinolyle ; un radical pyrrolidinyle éventuellement substitué par alkyle ou alcoxy en C1-C4, hydroxy, acylamino, pyrrolidinylalkyl, pyridinyle et pyridyle ; un radical 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle 1,2,3,4- ou tétrahydroisoquinoléinyle ; un radical diazépine éventuellement substitué par alkyle ou pyrrolidinylalkyl ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy, alcoxyalkyle, pyrrolylalkyle, pipéridinyle, hydroxy, cycloalkylalkyle et pipéridyle ; un radical pipéridinyle éventuellement substitué par pipéridinyle ; un radical morpholinyle ou thiomorpholinyle ; un radical imidazolinyle éventuellement substitué par alkyle.

14 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



30      dans laquelle :

A représente un radical XR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pour former l'un des radicaux suivants :

5

• NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, thioalcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

10

15

20

25

30

étant entendu que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O ou S,

• un groupe OR<sub>1</sub> ou SR<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> a la même signification que précédemment étant entendu que R<sub>1</sub> ne représente pas hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué, ou

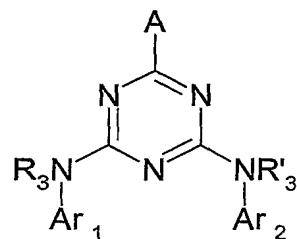
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> tels que définis ci-dessus
- R<sub>3</sub> et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent
  - \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :
    - un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
    - une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
    - une benzamidine ou
    - une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryl éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4
  - \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents
    - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
    - Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
      - \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou

plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkényleneamino en C2-C4, ou un radicla pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

\* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkényle en C2-C4

ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

20 15 - Composés selon la revendication 9 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

25 A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou un radical alkyle en C1-C6 pour former l'un des radicaux suivants :

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un radical amino, 5 alkylamino, dialkylamino, (phényl) (alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, thioalcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorométhyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, 10 pyridyle ou phényle ; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, pyridyle ou un radical pipéridyle 15 éventuellement substitué par alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

étant entendu que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué

ou bien lorsque X représente N ou alkyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical monocyclique de 3 à 6 chaînons ou bicyclique de 8 à 10 chaînons saturé ou insaturé renfermant éventuellement un ou deux hétéroatomes identiques ou différents choisis 25 parmi N, O ou S,

- un groupe OR<sub>1</sub> ou SR<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> a la même signification que précédemment étant entendu que R<sub>1</sub> ne représente pas hydrogène ou alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> non substitué, ou
- un groupe alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone substitué par R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> tels que définis ci-dessus

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

5 \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, (ou) un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryl éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

20 \* quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> ou
- Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
  - \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-

5                   C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4, (ou) alkénylèneamino en C2-C4, ou un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyle C1-C4,

10                 \* un noyau hétérocyclique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

15                 ou un de ses sels, ces composés de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 15 caractérisés en ce que

20                 A représente un radical XR1(R2) dans lequel X représente un atome d'azote N pour former NR1R2, un atome d'oxygène O pour former OR1 ou un atome de soufre S pour former SR1 comme suit :

25                 • NR1R2 avec R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; alkyle C1-C8 éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, alcoxy en C1-C4, par un radical imidazolyle, pyrrolidinyle, pyridyle ou par un radical phényle; un cycle aromatique tel que défini à la revendication 1 ; un radical quinuclidine, un radical pyrrolidinyle ou un

radical pipéridyle éventuellement substitué par alkyle C1-C4

étant entendu que R1 et R2 identiques ne représentent pas tous deux hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué et R1 et R2 différents ne représentent pas l'un hydrogène et l'autre alkyle C1-C4 non substitué,

ou bien lorsque X représente N, R1 et R2 forment ensemble avec X auquel ils sont liés un radical pipérazinyle, pipéridyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ou thiomorpholinyle,

• ou un groupe OR1 ou SR1 dans lequel R1 a la même signification que précédemment étant entendu que R1 ne représente pas hydrogène ou alkyle C1-C4 non substitué,

ou un de ses sels, ces composés étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères.

17 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 15 caractérisés en ce que lorsque A représente NR1R2 soit l'un de R1 et R2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre de R1 et R2 est choisi parmi les valeurs définis pour R1 et R2 soit R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipérazinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle ou morpholinyle éventuellement substitués par alkyle ou pipéridyle.

18 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 caractérisés en ce que Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl,-isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyde, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s)

méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle; ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

19 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9  
5 caractérisés en ce que le groupe A représente :

soit un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl, -isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyle, isoquinolyl,  
10 quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle ; pyridyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pipérazinyle ou alkylpipérazinyle ; alkyle en C1-C4 substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino, (phényl)(alkyl) amino, (alkylphényl) (alkyl)amino, alcoxy en C2-C4, par un radical alkylpipérazinylcarbonyle, imidazolyle, pyrrolidinyle ou par un radical phényle,  
20 radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone ; un radical pyrrolidinyle ; un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C1-C4 ; ou un radical quinuclidine

soit un radical pyrrolidinyle, un radical morpholino ou  
25 un radical pipérazinyle éventuellement substitué par un radical alkyl C1-C4 ou pipéridyle,

soit un radical O-phényle, O-pyridyle, ou O-alkyle substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino

30 20 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisés en ce quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl,-

isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium dont le noyau quinolyde, isoquinolyl, quinolinium ou isoquinolinium est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe(s) méthyle lié(s) à un atome de carbone ou d'azote du cycle.

5 21 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisés en ce qu'Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

Ar<sub>1</sub> représente :

- un motif quinoléine ou isoquinoléine substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou un groupe alkoxy ou alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- une quinoléine ou isoquinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine sauf dans le cas où A représente la diéthylamine, l'hydrogène ou un groupe amine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle

Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, méthoxy, cyano, carbonylamino, guanyl, méthylthio, amino, méthylamino, diméthylamino, morpholine, alkylèneamino en C1-C4 ou alkényleamino en C2-C4

\* un noyau quinoline ou isoquinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

22 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical amino substitué par un radical choisi parmi les groupes suivants : les radicaux 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle ; les radicaux alkyle en C1-C4 substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, (phényl)(alkyl)amino, (alkylphényl)(alkyl)amino, pyrrolidinyle ou pyridyle ; ou le radical quinuclidine

23 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente soit un radical amino substitué par un ou plusieurs radicaux tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 à 21 soit un radical pipérazinyle, homopipérazinyle, pipéridinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué(s) par un ou plusieurs radicaux tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 à 21

24 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical O(ou S)-cycle aromatique ou un radical O(ou S)-alkyle avec alkyle éventuellement substitué.

25 - Composés selon l'une quelconque des revendications 9 à 21 caractérisés en ce que A représente un radical O-phényle, O-pyridyle, O-pyrimidinyle ou O-alkyle

substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino ou bien un radical S-phényle, S-pyridyle, S-pyrimidyle ou S quinoleinyl.

26 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1  
5 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)
- le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinuclidin-3-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 17)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 19)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)méthylamino-[1,3,5]triazine (exemple 27)
- 25 - le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phénoxy-[1,3,5]triazine (exemple 29)
- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 31)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 32)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(phénylméthyl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 33).

5 27 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(3-diméthylamino-propyl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 1)

10 - le 2,4,6-tris-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 2)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-[1,3,5]triazine (exemple 11)

15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(pyridin-4-yl)oxy-[1,3,5]triazine (exemple 115)

- le 2,4-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 128)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-phényl-[1,3,5]triazine (exemple 134)

25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(2-dipropylamino-ethyl)pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 137)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-2-(2-hydroxy-éthyl)oxy-éthyl]pipérazin-4-yl}-[1,3,5]triazine (exemple 141)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[2(S)-(pyrrolidin-1-yl)méthyl-pyrrolidin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 149)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)

10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)

15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)

20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]}-[1,3,5]triazine (exemple 139)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)

25 28 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 répondant aux produits suivants :

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-pipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 20)

- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(quinolin-2-yl)thio-[1,3,5]triazine (exemple 133)
- 5 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-(1-méthyl-homopipérazin-4-yl)-[1,3,5]triazine (exemple 135)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(3-diméthylamino-propyl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 136)
- 10 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[N-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-N-méthyl-amino]-[1,3,5]triazine (exemple 138)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-{1-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl-homopipérazin-4-yl]}-[1,3,5]triazine (exemple 139)
- 15 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[1-(pyridin-4-yl)-pipérazin-4-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 144)
- le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-[1,3,5]triazine (exemple 199)
- 20 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[4-(pipéridin-1-yl)butyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 200)
- 25 - le 2,4-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)amino-6-[(imidazol-1-yl)méthyl]amino-[1,3,5]triazine (exemple 202)

29 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon la revendication 1 ou 2.

30 - Compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un produit selon les revendications 26, 27 ou 28.

31 - Composés de la revendication 1 ou 2 caractérisés en 5 ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

32 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

33 - Utilisation des composés de la revendication 32 10 comme produit pharmaceutique à usage humain.

34 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et d'un autre composé anticancéreux.

35 - Associations selon la revendication 34 caractérisées 15 en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les 20 analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents 25 antivasculaires.

36 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 ou 2 et de radiations.

37 - Associations selon l'une quelconque des revendications 34 à 36 caractérisées en ce que chacun des 30 composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 02/01005

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D453/02 A61K31/53  
 //((C07D401/14, 251:00, 215:00, 215:00), (C07D401/14, 251:00, 215:00,  
 215:00, 215:00), (C07D401/12, 251:00, 215:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 20056 A (JARMAN MICHAEL ; COLEY HELEN MARY (GB)) 14 October 1993 (1993-10-14) abstract; claims ---	1-37
A	ALFRED KREUTZBERGER ET AL: "Synthese und spektroskopische Untersuchungen von Dianilinotriazinen" CHEMIKER ZEITUNG, HUTHIG VERLAG GMBH. HEIDELBERG, DE, vol. 114, no. 6, 1990, pages 208-210, XP002143260 the whole document ---	1-37
A	WO 00 78738 A (PARKER HUGHES INST) 28 December 2000 (2000-12-28) abstract; claims ---	1-37 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2002

Date of mailing of the international search report

26/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/01005

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 June 1999 (1999-06-30) & JP 11 060573 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 2 March 1999 (1999-03-02) abstract ---	1-37
A,P	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 June 2001 (2001-06-07) the whole document -----	1-37

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Inte	rnational Application No
	PCT/FR 02/01005

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9320056	A 14-10-1993		AT 168105 T AU 676677 B2 AU 3894293 A DE 69319590 D1 DE 69319590 T2 DK 632805 T3 EP 0632805 A1 ES 2118945 T3 WO 9320056 A1 JP 7505380 T US 5534625 A US 5854244 A		15-07-1998 20-03-1997 08-11-1993 13-08-1998 12-11-1998 19-04-1999 11-01-1995 01-10-1998 14-10-1993 15-06-1995 09-07-1996 29-12-1998
WO 0078738	A 28-12-2000		US 6262053 B1 AU 3714500 A EP 1189892 A1 WO 0078738 A1		17-07-2001 09-01-2001 27-03-2002 28-12-2000
JP 11060573	A 02-03-1999		NONE		
WO 0140218	A 07-06-2001		FR 2801588 A1 AU 2179001 A WO 0140218 A1		01-06-2001 12-06-2001 07-06-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der → Internationale No

PCT/FR 02/01005

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D453/02 A61K31/53  
 //((C07D401/14, 251:00, 215:00, 215:00), (C07D401/14, 251:00, 215:00,  
 215:00, 215:00), (C07D401/12, 251:00, 215:00))

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 20056 A (JARMAN MICHAEL ; COLEY HELEN MARY (GB)) 14 octobre 1993 (1993-10-14) abrégé; revendications ---	1-37
A	ALFRED KREUTZBERGER ET AL: "Synthese und spektroskopische Untersuchungen von Dianilinotriazinen" CHEMIKER ZEITUNG, HUTHIG VERLAG GMBH. HEIDELBERG, DE, vol. 114, no. 6, 1990, pages 208-210, XP002143260 le document en entier ---	1-37
A	WO 00 78738 A (PARKER HUGHES INST) 28 décembre 2000 (2000-12-28) abrégé; revendications ---	1-37 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/07/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'International No  
PCT/FR 02/01005

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 juin 1999 (1999-06-30) & JP 11 060573 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 2 mars 1999 (1999-03-02) abrégé ---	1-37
A,P	WO 01 40218 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 juin 2001 (2001-06-07) Le document en entier -----	1-37

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR 02/01005

### Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  

voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
  
3.  Les revendications n°s \_\_\_\_\_ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

### Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s \_\_\_\_\_
  
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s \_\_\_\_\_

#### Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.  
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

-1- Les revendications 1-25, 29-37 présentes ont trait à une très grande variété de composés. En fait, les revendications contiennent tant d'options, de variables, de permutations possibles qui, de plus ne sont pas toujours spécifiées, que le manque de clarté et de concision au sens de l'Article 6 PCT qui s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible.

Le domaine que les revendications désignées ci-dessus tentent de cíconscirre doit être aussi précis que le permet l'invention, en particulier par des formules chimiques clairement interprétables. Les revendications qui tenteraient de définir l'invention par le seul résultat recherché (activité biologique) ne peuvent être autorisées dans un cas comme la présente demande (cf. Directives C-III, 4.7).

-2- Les revendications désignées ci-dessus ne donnent pas une "formule chimique" susceptible de définir précisément l'objet de l'invention. Si par ailleurs les termes associés "cycle aromatique azoté/répartiteur/cycle aromatique" peuvent paraître bien définis per se, aucune indication quant aux points de rattachement et à leurs substitutions n'est claire. Quand un noyau hétérocyclique est mentionné, la taille de ce noyau n'est pas précisée. Les positions des atomes d'azote des cycles triazines ou diazines ne sont pas précisées. Des expressions comme "éventuellement substitué par au moins un groupe N(Ra)(Rb)" suppose d'autres substitutions non définies sur les (iso)quinoléines ou "possédant un azote sous forme quaternaire" sans que le groupe qui quaternise l'azote ne soit précisé (on note par ailleurs que les sels des composés sont aussi globalement revendiqués).

On note de plus des confusions que la description ne permet pas d'éclaircir concernant, par exemple, la définition du terme "hétérocycle" qui semble en partie redondante puisque la quinoléine donnée en première place pour "cycle aromatique" y est inclue (voir par exemple, description, page 14, lignes 19-26; page 19, lignes 1-8).

On note aussi que la revendication 9 et celles qui en dépendent ne peuvent dépendre de la revendication 1 à laquelle elles se réfèrent puisque le reste pyridine (cf. définition des restes Ar1 et Ar2) doit pouvoir être fusionné, ce qui ne se retrouve pas dans la première revendication.

-3- Une caractéristique donnée prioritairement dans la revendication 1 et les revendications qui en dépendent se lit: "fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN", ce qui peut paraître une façon de définir d'abord l'invention par le but qu'elle est sensée atteindre. La même remarque peut s'appliquer aux revendications 31 et 32 (revendications "desiderata"). Ce qui anticiperait sur des formes non encore décrites que l'invention ne peut recouvrir en tant que telle. Or, comme les revendications 9 et dépendantes le montrent, l'invention peut parfaitement être définie, sans en limiter indûment la portée, par des formules chimiques usuelles à l'homme du métier.

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**

-4- Par conséquent, la recherche a été effectuée pour l'object revendiqué qui apparaît clair et concis, c'est-à-dire tel qu'il est illustré par les exemples.

On remarque que la description mentionne le tableau 1 à la page 75 sans qu'il soit possible de savoir avec certitude à quelle figure les dites "structures chimiques" sont associées. L'hypothèse la plus vraisemblable pour assurer la poursuite de la recherche a été de se référer à la figure (I) telle que reproduite aux pages 33 et 43 (cf. revendications 9 et 15) car c'est la seule structure chimique figurée dans la demande.

On retrouve en particulier les constantes caractéristiques suivantes: "répartiteur" = 1,3,5-triazine; R3 et R'3 = H; Ar1 = quinoléin-6-yl et Ar2 = quinoléin-6-yl ou phenyl.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs

membres de familles de brevets

Dénomination internationale No

PCT/FR 02/01005

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9320056	A	14-10-1993	AT 168105 T AU 676677 B2 AU 3894293 A DE 69319590 D1 DE 69319590 T2 DK 632805 T3 EP 0632805 A1 ES 2118945 T3 WO 9320056 A1 JP 7505380 T US 5534625 A US 5854244 A		15-07-1998 20-03-1997 08-11-1993 13-08-1998 12-11-1998 19-04-1999 11-01-1995 01-10-1998 14-10-1993 15-06-1995 09-07-1996 29-12-1998
WO 0078738	A	28-12-2000	US 6262053 B1 AU 3714500 A EP 1189892 A1 WO 0078738 A1		17-07-2001 09-01-2001 27-03-2002 28-12-2000
JP 11060573	A	02-03-1999	AUCUN		
WO 0140218	A	07-06-2001	FR 2801588 A1 AU 2179001 A WO 0140218 A1		01-06-2001 12-06-2001 07-06-2001